DIE DYSKERATOSIS CONGENITA ZINSSER – ENGMAN – COLE

VERSUCH EINER GESAMTDARSTELLUNG UND DIFFE – RENTIALDIAGNOSTISCHEN ABGRENZUNG GEGENÜBER DER FANCONI – ANÄMIE UND DEM BRAUN – FALCO – MARGHESCU – SYNDROM

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GISELA HAUSMANN
aus Swisttal

BONN 1980

DIE DYSKERATOSIS CONGENITA ZINSSER – ENGMAN – COLE

VERSUCH EINER GESAMTDARSTELLUNG UND DIFFE – RENTIALDIAGNOSTISCHEN ABGRENZUNG GEGENÜBER DER FANCONI – ANÄMIE UND DEM BRAUN – FALCO – MARGHESCU – SYNDROM

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GISELA HAUSMANN

aus Swisttal

BONN 1980

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. O.-E. Rodermund
2. Gutachter: Prof. Dr. H.-W. Kreysel

Aus der Universitäts-Hautklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. KREYSEL

Druck: Dissertationsdruck,M.Wehle
5305 Witterschlick
Hauptstr.240
Tel: 641113

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meinen Eltern und meinem Mann gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	7
2.	Tabellarische Übersicht der Fälle	9
3.	Anamnese	19
3.1.	Gestation und Partus	19
3.2.	Frühkindliche Entwicklung	19
3.3.	Kindheit	19
3.3.1.	Infektionskrankheiten und Lokalinfektionen	19
3.3.2.	Anämien	20
3.3.3.	Dysphagie	21
3.3.4.	Weitere Einzelbefunde	21
4.	Genetische Aspekte	22
5.	Hautbefund	29
5.1.	Entwicklung der Hautveränderungen	33
5.2.	Einflüsse der Umwelt auf die Hautveränderungen	34
5.3.	Lokalisation der Hautveränderungen	35
5.3.1.	Gesicht	35
5.3.2.	Kopfhaut	36
5.3.3.	Hals und angrenzende Regionen	37
5.3.4.	Stamm	38
5.3.5.	Genital- und Analbereich	39
5.3.6.	Extremitäten	40
5.4.	Histologische Befunde der Haut	42
5.5.	Befunde der Schleimhäute	46
6.	Befunde der Hautanhangsgebilde	48
6.1.	Nägel	48
6.2.	Haare und Talgdrüsen	49
6.3.	Mammae	50
6.4.	Schweißdrüsen	50
7.	Befunde von Organen ektodermalen Ursprungs	52
7.1.	Zähne	52
7.2.	Augen	52

7.3.	Ohren	53
7.4.	Knochen	53
8.	Befunde der Inneren Organe	55
8.1.	Herz und Kreislauf	55
8.2.	Respirationstrakt	56
8.3.	Gastrointestinaltrakt	56
8.4.	Leber	57
8.5.	Lymphatisches System	57
8.5.1.	Lymphknoten	57
8.5.2.	Thymus	58
8.5.3.	Milz	58
8.6.	Urogenitalsystem	58
8.7.	Hormonproduzierende Drüsen	59
8.7.1.	Thyreoidea	59
8.7.2.	Parathyreoidea	60
8.7.3.	Nebenniere	60
9.	Neurologische Befunde	61
10.	Psychische Befunde	62
11.	Laboruntersuchungen	63
11.1.	Hämatologische Befunde	63
11.2.	Serumelektrolyte	72
11.3.	Serumeiweiß	72
11.4.	Leberwerte	74
11.5.	Serumlipide	74
11.6.	Urinuntersuchungen	75
11.7.	Stuhluntersuchungen	75
11.8.	Schilddrüsendiagnostik	76
11.9.	Steroidhormonbestimmungen	76
11.10.	Blutzuckerwerte	76
11.11.	Vitamine	77
12.	Therapie und Prognose	78
13.	Diskussion	84
13.1.	Ätiologie und Pathogenese	84
13.2.	Diagnose und Differentialdiagnose	85
14.	Zusammenfassung	98
15.	Literaturverzeichnis	99

1. E i n l e i t u n g

In der vorliegenden Arbeit soll eine Gesamtdarstellung des Syndroms der Dyskeratosis Congenita (DC) versucht werden unter besonderer Berücksichtigung der differerntialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber der FANCONI- Anämie sowie des BRAUN- FALCO- MARGHESCU- Syndroms. Zu diesem Zweck wurden alle in der Weltliteratur von 1910- 1974/75 veröffentlichten Fälle durchgesehen, tabellarisch zusammengefaßt und ausführlich dargestellt. Ziel der Darstellung ist die Herausarbeitung von typischen Symptomen und Symptomkonstellationen, um so Kriterien für die Diagnosestellung zu erarbeiten.

Die DC ist unter folgenden Synonymen veröffentlicht worden:

Atrophia cutis retikularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et leukoplakia oris.
Dyskeratosis Congenita with pigmentation, dystrophia unguis and leukokeratosis oris.
Congenital atrophy of the skin with reticular pigmentation.
Pigmentatio parvoretikularis cum leukoplakia et dystrophia unguium.
Dyskeratose de COLE.
Dyskeratose congenitale type ZINSSER- COLE- ENGMAN.
Dyskeratose congenitale avec atresie des points lacrymaux.
Polydysplasia ektodermica type COLE- RAUSCHCOLB- TOOMAY.
FANCONI- ZINSSER Syndrom.
Syndrome de ZINSSER- ENGMAN- COLE.
Dyskeratosis congenita ZINSSER- ENGMAN- COLE.
Dyskeratose congenitale avec thrombopenie.
Syndrome de ZINSSER- FANCONI.

1910 berichtet der Kölner Dermatologe ZINSSER zum ersten Mal von zwei Brüdern mit DC unter dem Titel: "Atrophia cutis reticularis, dystrophia unguium et leukoplakia oris". Die

nächsten Fallbeschreibungen erscheinen fast gleichzeitig 1925 in den USA: ENGMAN veröffentlicht seine Fälle unter der Überschrift: "A unique case of reticular pigmentation of the skin with atrophy", COLE unter der Bezeichnung: "Dyskeratosis congenita with pigmentation, dystrophia unguis and leukokeratosis oris".
Durch die Koinzidenz der Veröffentlichungen in Amerika werden die Gemeinsamkeiten der Krankheitsbilder erkannt. Weitere Fallbeschreibungen folgen in der ganzen Welt.
Mit der Zahl der Mitteilungen über die DC wird die Symptomatik vielgestaltiger, die Differentialdiagnose zu anderen Krankheitsbildern schwieriger. Besonders die von FANCONI 1927 beschriebene Anämie muß streng von der DC abgegrenzt werden. Eine Zusammenfassung beider Syndrome unter dem Namen FANCONI- ZINSSER- Syndrom (COLE et al. 1957, BODALSKI et al. 1963, ADDISON und RICE 1965, RAMOS E SILVA 1966, BARRIERE 1970, BARRIERE und WELIN 1970) muß abgelehnt werden. Ebenso kann das BRAUN- FALCO- MARGHESCU- Syndrom zu differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß geben.

2. Tabellarische Übersicht der Fälle

Fallnr.	Autor, Jahrszahl
1+ 2	ZINSSER, F. 1910
3+ 4	ENGMAN, M. F. 1926 und 1935
5	COLE, H. N., J. E. RAUSCHKOLB, J. TOOMAY 1930 und 1955; COLE, H. N., J. A. TOOMAY 1932; COLE, H. N.; H. N. COLE, W. LANSCHEID 1957
6+ 7	WISE, F. 1943; GARB, J., G. RUBIN 1944; GARB, J. 1958 und 1960
8	JANSEN, L. H. 1951
9+10	KOSZEWSKI, B. J., C. M. BUNCKE 1956; COSTELLO, M. J. 1957
12	APLAS, V. 1956
13	BAZEX, A., A. DUPRE 1957; CALMETTES, L., F. DEODATI, H. DARAUX 1957
14	PASTINSKY, I., J. VANKOS, I. RACZ 1957
15	SCHAMBERG, I. L. 1960
16	SATO, S., J. E. HANNIBAL 1962
17	GREKIN, J. N., O. D. SCHWARTZ 1962
18+19	BODALSKI, J., E. DEFENCINSKA, L. JUDKIEWICZ, M. PACANOWSKA 1963
20	SORROW, J. M., J. HITCH 1963
21	SEIF EL-NASR, H., H. EL-HEFNAWI 1963
22	MILGROM, H., H. L. STOLL, J. T. CRISSEY 1964
23	LOBO, J., S. P. BARRETO, M. LOBO JARDIN 1964
24	GEORGOURAS, K. 1965
25-29	BRYAN, H. G., R. K. NIXON 1965
30+31	ADDISON, M., M. S. RICE 1965
32	ORFANOS, C., H. GARTMANN 1966
33	ROLLIER, R., M. ROLLIER, A. PROST 1966
34	RAMOS E SILVA, J. 1972
35	TAPIA, C., R. AROSEMENA 1968
36+37	DEGOS, R., J. BERNARD, S. BELAICH, G. FLANDRIN, B. VARET 1969

Fallnr.	Autor, Jahreszahl
38+39	ORBANEJA, G. J., D. IGLESIAS 1969
40	BARRIERE, H. 1970; BARRIERE, H., J. WELIN 1970
41	KUBICZ, J. 1970
42+43	STEIER, W., G. A. VAN VOOLEN, V. J. SELMANOWITZ 1972
44	ORTEGA, J. A., V. E. SWANSON, B. H. LANDING, G. D. HAMMOND 1972
45+46	NAZZARO, R., R. ARGENTIERI, F. BASSETTI, F. LEONETTI, G. TOPI, L. VALENZANO 1972
47+48	REICH, H. 1972 und 1973
49+50	MORRISON, J. G. L. 1974
51	WALD, C., H. DINER 1974
52	ROBLEDO AGUILLAR, A., FAUSTINO GOMEZ, R. TOJO SIERRA, P. LARIPA 1974
53	WOJAS, K., A. ANTONOWICZ 1974
54	WASYLYSZYN, J., L. KRYST, A. LANGNER 1974
55	ROTH, K., L.-E. LANGE 1975

Fallnr.	Geschlecht/ Alter	Konsanguinität der Eltern	familiäres Vorkommen	Gestation/ Partus	erste Symptome	Pigmentatio retikularis	Onychodystrophie	Leukoplakie
1	28/m		+		4	+	+	+
2	33/m		+			+	+	+
3	22/m		+		8-9	+	+	+
4	18/m		+			+	+	+
5	20/m		-		schon immer	+	+	+
6	25/m	-	+	8 M	11-12	+	+	+
7	21/m	-	+	o.B.	16	+	+	+
8	21/m			o.B.	12	+	+	+
9	26/m	-	+	o.B.	7	+	+	+
10	20/m	-	+			+-	+	+
11	18/m	+			Geburt	+	+	+
12	28/m		-		5-6	+	+	+
13	11/m	-	(+)	o.B.	7	+	+	+
14	21/m	-	-		5	+	+	+
15						+	+	+
16	20/m	-	-		13	+	+	+
17	11/m		-		4	+	+	+
18	14/m		-	o.B.	1	+	+	+
19	10/m			Asphyxie	3	+	+	+
20	31/w	-	-		Kindheit	+	+	+
21	18/m	-	-		schon immer	+	+	+
22	44/m	-	-		34	+	+	+
23	24/m	-	-		15	+	+	+
24	8/w	-	-	8 M	Geburt	+	+	+
25	23/m	-	+	Asphyxie		+	+	-
26	39/m	-	+		24	+	+	-
27	16/m	-	+	8 M/1800g	10	+	+	+
28	14/m	-	+	8 M/2000g	Geburt	+	+	+

Fallnr.	Geschlecht/ Alter	Konsanguinität der Eltern	familiäres Vorkommen	Gestation/ Partus	erste Symptome	Pigmentatio retikularis	Onychodystrophie	Leukoplakie
29	9/m	-	+	9 M/2900g	8	+	-	+
30	22/m		+		schon lange	+	+	
31	24/w		+			+	-	+
32	12/m			2250g	3	+	+	+
33	11/w		-		11	+	(+)	+
34	18/m	-	-		6	+	+	+
35	36/m				8	+	+	+
36	28/w		-		7	+	+	+
37	26/w		-			+	+	-
38	28/m		+		14	+	+	+
39	22/m		+		20	+	+	+
40	7/m	-	-		4	+	+	+
41	24/m		+		9	+	+	+
42	21/m	-	+		8	+	+	+
43	18/m	-	+		4	+	+	
44	11/m		-		4	+	+	+
45	47/m		-		Kindheit	+	+	+
46	45/m		-		Kindheit	+	+	+
47	13/m				9	(+)	+	+
48	12/m				8	+	+	+
49	15/m		-		7	+	+	(+)
50	20/m				8	+	+	-
51	15/m			o.B.	3	+	+	+
52	11/m	-	-		4	+	+	(+)
53	25/m		-	o.B.	1	+	+	+
54	39/m	-	-		10	+	+	+
55	20/m			1500g	8	+	+	+

Fallnr.	Beteiligung des Respirationstrakts	Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	Beteiligung der Leber	Splenomegalie	Acrocyanose	Beteiligung des Herz-Kreislaufsystems	Blutungsneigung	Knochenmarkbeteiligung
1			-		+			
2							(+)	
3					+		-	
4								
5				+	+			-
6	+	+	-	+	+	(+)	(+)	
7	+	+	+	+				+
8	-	+		+		-	+	
9	+	+	+	-		-	+	+
10								-
11		+			+	+		
12								
13	+	-		-		+	+	+
14		+	-			-		
15		+						
16								
17	+	+		-		-		+
18	+			+	(+)		+	+
19	+			+	+		+	+
20	+	-				(+)	-	+
21	-	+			+	-		-
22	(+)	+				-		
23								
24	+			-	+		+	+
25				+	+	+		
26						-		
27	+	+	-	+		+	+	+
28	+	+		+		+	+	+

Fallnr.	Knochenmarkbeteiligung	Blutungsneigung	Beteiligung des Herz-Kreislaufsystems	Acrocyanose	Splenomegalie	Beteiligung der Leber	Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	Beteiligung des Respirationstrakts
29	+							
30	+		-		+	+	+	+
31							+	
32			+					+
33						+		-
34	+			+				
35			-				-	-
36		+			-	-	-	
37								
38								+
39								
40	+	+						
41				+				+
42	+	+	-		+	+	+	-
43								
44	+	+	+	+	-	+	+	+
45								
46								
47				+				+
48		+		+	-	-		+
49	+						+	
50								
51	+	+						
52		+					+	+
53				(+)				-
54								+
55	+						+	+

Fallnr.	Haarbeteiligung	Zahnbeteiligung	Knochenbeteiligung	Todesfälle
1	(+)			
2	-			
3	(+)	+		
4		+		
5	(+)			41
6	-	+	+	36
7	+	+		33
8	-	(+)	+	
9	+	+	+	27
10				
11	-	+	+	
12	-	+		
13	-	-	+	
14	(+)	+	+	
15				
16				
17			-	
18	(+)	+	+	
19		+	+	
20		+	+	32
21	-	-		
22	+		+	
23				
24	-	+	+	
25	+	+		31
26	-	(+)		
27	-	-		
28	-		+	

Fallnr.	Haarbeteiligung	Zahnbeteiligung	Knochenbeteiligung	Todesfälle
29	-			
30	+		-	
31	-			24
32	(+)	(+)	+	
33	+	+	+	
34		+	+	
35	-			
36	+		+	
37				
38				
39				
40				
41				
42	+	+	+	23
43	+		+	
44	(+)		+	11
45	+	+		
46	+	+		
47			+	18
48				
49				
50				
51		+	+	
52	-	-		
53		+	-	
54				39
55	+			20

3. A n a m n e s e

3.1. Gestation und Partus

Die Angaben zu Gestation und Partus sind spärlich. Bei den wenigen verfügbaren Informationen fällt eine relativ hohe Zahl von Frühgeburten auf. Vier Kinder kommen bereits im achten Schwangerschaftsmonat zur Welt (Fallnr. 6, 24, 27, 28).
Auffällig sind weiterhin die niedrigen Geburtsgewichte:

Fallnr.	Geburtsgewicht (g)
27	1800
28	2000
29	2900
32	2250
55	1500

Patient Nr. 19 und 25 waren bei Geburt asphyktisch, bei Patient Nr. 55 wurde eine Austauschtransfusion nach der Geburt erforderlich und bei Patient Nr. 28 fielen schon bei der Geburt Deformitäten der Nägel auf.
Ohne Besonderheiten verlaufen Gestation und Partus von sieben Patienten (Fallnr. 7, 8, 9, 13, 18, 51, 53).

3.2. Frühkindliche Entwicklung

Die frühkindliche Entwicklung ist bei den meisten Patienten unauffällig (Fallnr. 6, 17, 19, 32, 35, 40, 44, 52, 53). Besondere Zartheit und Ernährungsstörungen fallen bei vier der Kinder auf (Fallnr. 3, 9, 47, 55).

3.3. Kindheit

3.3.1. Infektionskrankheiten und Lokalinfektionen

Hervorstechenstes gemeinsames Merkmal der Anamnesen dieses Lebensabschnitts ist das häufige und schwere Auftreten von Infektionskrankheiten und Lokalinfektionen, die eine Resistenzschwäche vermuten lassen.

Einzelbefunde:

Fallnr. 6 - mit 3 Jahren hohes Fieber und Krämpfe, mit 5 Jahren Masern, mit 7 Jahren kindliche Paralyse, seit dem 6. Lebensjahr rezidivierende Halsentzündungen, mit 8 Jahren Scharlach, mit 15 Jahren schwer verlaufender und langdauernder Keuchhusten.

Fallnr. 7 - mit 5 Jahren Pneumonie, mit 6 Jahren Masern, mit 12 Jahren Scharlach, mit 12 Jahren Karbunkel der linken Niere.

Fallnr. 9 - mit 7 Jahren akute Mastoiditis.

Fallnr. 12 - Furunkulose.

Fallnr. 19 - mit 3 Jahren rezidivierende Intertrigo.

Fallnr. 29 - sehr schwer verlaufende Masern.

Fallnr. 41 - zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr mehrfach Pneumonien; Lungentuberkulose.

Fallnr. 44 - mit 4 Jahren Stomatitis herpetica

Fallnr. 48 - mit 3 Jahren Hilusdrüsentuberkulose; seit frühester Jugend Neigung zu Schnupfen und Bronchialkatarrhen; mit 10 Jahren Herpes Zoster.

Fallnr. 49 - häufige Erkältungskrankheiten mit langdauernder Rekonvaleszenz.

Fallnr. 52 - im 5. und 6. Lebensjahr wiederholt Infekte des Respirationstraktes.

Fallnr. 53 - Angina

Fallnr. 54 - mit 11 Jahren Meningitis.

Normal verlaufende Kinderkrankheiten finden sich bei 8 Patienten (Fallnr. 13, 18, 21, 32, 35, 41, 53).

3.3.2. Anämien

Als spezifische anamnestische Hinweise auf die Krankheitsentwicklung müssen die folgenden Befunde gewertet werden:

Fallnr. 9 -mit 7 Jahren wird anläßlich einer Mastoidektomie eine Anämie festgestellt. Mit 16 Jahren

führt der fortbestehende anämische Zustand zu Schwächegefühl. Zu dieser Zeit zeigt auch das Differentialblutbild pathologische Veränderungen (24% segmentkernige Granulozyten, 13% stabkernige Granulozyten, 3% eosinophile Granulozyten, 58% Lymphozyten) bei normaler Gesamtzahl der Leukozyten.

Fallnr. 20 - ungeklärte frühkindliche Anämie.

Fallnr. 42 - mit 9 Jahren wird eine leichte Anämie festgestellt, deren Ursache unbekannt bleibt und die sich als therapierefraktär herausstellt.

Fallnr. 55 - mit 12 Jahren wird anläßlich einer Appendektomie eine Anämie diagnostiziert.

3.3.3. Dysphagie

Bei drei Patienten (Fallnr. 6, 30, 55) werden Schluckstörungen beobachtet, die in einem Fall (Fallnr. 6) von blutigem Erbrechen und brennenden Schmerzen im Epigastrium begleitet sind. Ein anderer Patient (Fallnr. 30) weist eine anuläre Striktur des Ösophagus auf.

3.3.4. Weitere Einzelbefunde

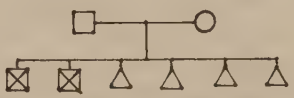
Ein Patient (Fallnr. 32) leidet seit dem dritten Lebensjahr an Appetitlosigkeit, vermehrtem Durstgefühl und Gewichsverlust, ein anderer (Fallnr. 44) an Ekchymosen und Zahnfleisch bluten.

4. Genetische Aspekte

Zur Beurteilung des Vererbungsmodus müssen alle verfügbaren Daten der Familienanamnese berücksichtigt werden. Bei Vollständigkeit der Angaben wird ein Familienstammbaum gezeichnet. Dabei werden folgende Symbole benutzt:

- □ männlich
- ○ weiblich
- △ Geschlecht unbekannt
- × in die Kasuistik aufgenommene Fälle
- ✳ Abortivformen (Fälle, über die elementare Angaben fehlen)

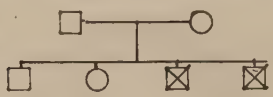
Fallnr. 1 und 2 -



Die weitere Verwandschaft ist erscheinungsfrei.

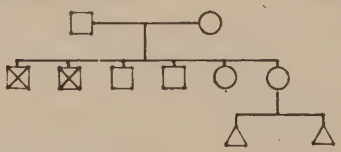
Fallnr. 3 und 4 - Betroffen sind zwei Brüder; die übrige Familie ist erscheinungsfrei.

Fallnr. 6 und 7 -



Die andere Verwandschaft ist erscheinungsfrei.

Fallnr. 9 und 10 -



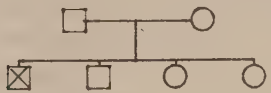
Die übrige Familie ist erscheinungsfrei.

Fallnr. 12 - Der Patient ist familiär nicht belastet.

Fallnr. 13 -

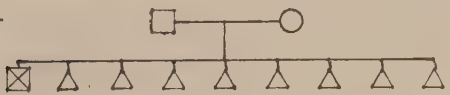
Einer der beiden Brüder des Patienten weist eine besonders diskrete retikuläre Pigmentierung der Stirn, der Sternalgegend und der Skapularregion auf. Die Autoren (BAZEX und DUPRE 1957) betonen, daß die beschriebenen Veränderungen in den Grenzen der Norm liegen und zu leicht seien, um sie für den Beginn einer DC zu halten.
Unter genetischem Aspekt und in Anbetracht des Alters des Bruders (6 Jahre) muß dem widersprochen werden, zumal die Lokalisation der Veränderungen typisch ist.

Fallnr. 17 -

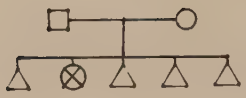


Bei der Untersuchung der drei Geschwister des Probanden fallen bei dem Bruder hyperkeratotische, trockene Fußsohlen auf.

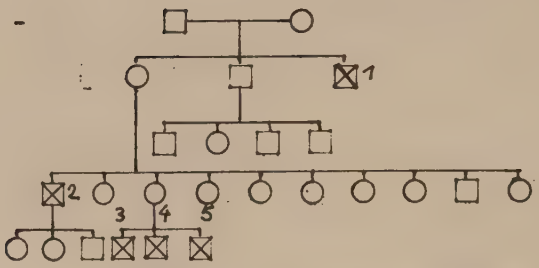
Fallnr. 23 -



Fallnr. 24 -



Fallnr. 25, 26 -
27, 28
und 29

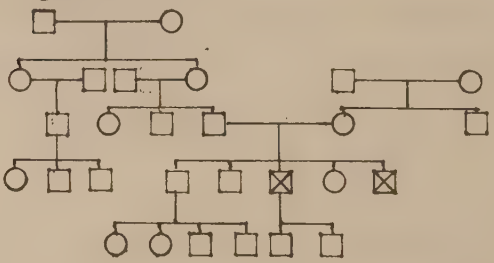


Die Ehegatten der Großmutter und der Mutter der Patienten 3, 4 und 5 sind gesund und werden im Familienstammbaum nicht aufgeführt.

Fallnr. 30 und 31 - Erkrankt sind ein Bruder und eine Schwester.

Fallnr. 36 und 37 - Außer den beiden erkrankten Schwestern weisen der Vater, ein Bruder des Vaters und dessen Mutter Veränderungen auf. Der Vater zeigt Pigmentanomalien und Nagelveränderungen, sein Bruder Pigmentanomalien, Beteiligung der Zunge und des hämatopoetischen Systems, die Mutter Pigmentanomalien.

Fallnr. 38 und 39 -



Fallnr. 41 -

Ein Bruder unter sechs Geschwistern ist von ähnlichen Veränderungen im Gesicht, am Körper und an den Extremitäten betroffen.

Fallnr. 42 und 43 - Außer bei den erkrankten Brüdern finden sich vergleichbare Alterationen bei deren Schwester, Mutter und Großmutter.

Fallnr. 45 und 46 - Bei fünf weiteren Familienmitgliedern werden gleichartige Veränderungen unterschiedlicher Ausprägung gefunden. Zwei der Betroffenen sind weiblichen Geschlechts.

Fallnr. 53 - Eine Schwester des Patienten zeigt Nageldystrophien; die übrige Familie ist erscheinungsfrei.

Fallnr. 55 - Eltern und Geschwister des Patienten sind gesund.

Die übrigen an DC Erkrankten sind in ihren Familien Einzelfälle (Fallnr. 5, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 32, 33, 35, 40, 49, 51, 52). Bei einigen Fallbeschreibungen fehlen Angaben zur Familienanamnese (Fallnr. 8, 11, 15, 47, 48, 50, 54).

Diskussion des Vererbungsmodus

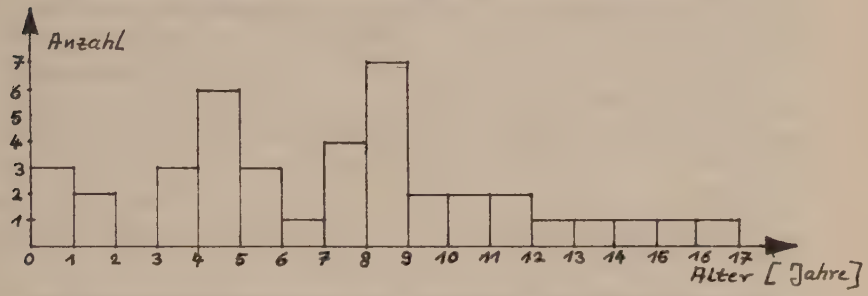
Als Vererbungsmodus der DC kommt neben dem autosomal rezessiven nur der polygene Erbgang in Frage.
Polygenie besagt, daß genetische Unterschiede durch mehrere Gene bedingt werden. Der Effekt ist eine kontinuierliche Variabilität. Das heißt: Fließende Übergänge zur Norm kennzeichnen das Krankheitsbild.

Die Wirkung eines einzigen Gens ist meist nur dann klar zu erkennen, wenn sie sich deutlich von der phänischen Variabilität der Bevölkerung abhebt. Dies ist in erster Linie bei Erbkrankheiten der Fall. So sind dann auch die meisten Erbkrankheiten monogen. (LENZ 1970)
Um zu entscheiden welchem Erbgang die DC folgt werden folgende Kriterien untersucht:

1. das mittlere Aufspaltungsverhältnis
2. die Häufigkeit der DC in der Bevölkerung
3. die Frage des molekularen Basisdefekts
4. die Art der Krankheitssymptome (quantitative oder qualitative Abweichungen von der Norm)
5. die Abhängigkeit der DC von Lebensalter, Geschlecht, Schwangerschaft, endokrinen Einflüssen und Ernährung.
6. die Bedeutung von Verwandtenehen
7. geographische Faktoren
8. Chromosomenbefunde

ad 1: Als mittleres Aufspaltungsverhältnis der in die Kasuistik aufgenommenen Fälle ergiebt sich 1/ 3,64 , also ein Kranker auf drei bis vier gesunde Geschwister. Dieses Aufspaltungsverhältnis kommt dem Sollwert von 1/ 4 bei autosomal rezessivem Erbgang sehr nahe, besonders wenn man bedenkt, daß die Familien , die zufälligerweise nur phänisch gesunde Kinder haben, nicht erfaßt werden können.
ad 3: Die Häufigkeit der DC in der Bevölkerung muß als relativ gering eingeschätzt werden (55 Fälle in der Wetliteratur in einem Zeitraum von 65 Jaren),auch wenn man in Rechnung stellt, daß das Krankheitsbild gelegentlich nicht diagnostiziert worden ist.
ad 3: Beim heutigen Stand des Wissens müssen wir uns bei der DC mit der Beschreibung eines sehr komplexen Syndroms bescheiden. Die Frage des molekularen Basisdefekts kann nicht beantwortet weden.
ad 4: Als entscheidendes Kriterium bei der Diagnose der DC dient die Symptomentrias: retikuläre Pigmentierung der Haut, Nageldystrophie und Leukoplakie der Schleimhaut. Diese Abweichungen von der Norm sind eindeutig qualitativer Art.

ad 5: Trägt man das Lebensalter in dem die Krankheit manifest wird gegen die absolute Häufigkeit der Erkrankungsfälle auf, so findet man einen Gipfel im achten Lebensjahr.



Das Geschlechsverhältnis ist zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben. Von 55 Probanden sind 48 männlichen und 6 weiblichen Geschlechts. Bei einem Fall (Fallnr. 15) ist das Geschlecht unbekannt..
In den Familienstammbäumen der Kranken finden sich weitere wahrscheinlich von der DC betroffene Frauen und Männer. Unter Berücksichtigung dieser Kranken ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis von 59 zu 13.
Schwangerschaft, endokrine Einflüsse und Ernährung scheinen in keinem Zusammenhang mit dem Ausbruch der Krankheit zu stehen.
ad 6: Konsanguinität der Eltern findet sich bei nur einem Fall (Fallnr. 11). Bei 23 Patienten wird eine Blutsverwandschaft der Eltern verneint (Fallnr. 6, 7, 9, 10, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 40, 42, 43, 52, 54). In 26 Fällen finden sich keine diesbezüglichen Angaben (Fallnr. 1, 2, 5, 12, 15, 17, 18, 19, 30, 31, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55).
ad 7: Fälle von DC finden sich mit Ausnahme von Asien in allen Erdteilen. Die Erkrankten stammen zu etwa 60% aus Europa und dort zu 36% aus Mittel- und Osteuropa. Bei diesen Zahlen ist die Abstammung, nicht das Land in dem die Krankheit diagnostiziert wurde, zugrunde gelegt.

ad 8: Einige Untersucher führten bei ihren Patienten Chromosomenuntersuchungen durch. Die Ergebnisse sind unterschiedlich.
Bei einem Patienten (Fallnr. 17) und dessen Bruder finden sich abnorme Karyotypen. Bei beiden Brüdern ist eines der Chromosomen des Paars 16 größer als sein Schwesternchromosom und in seiner Größe mit den C-Gruppen-Chromosomen vergleichbar.Das Verhältnis der Chromosomenarme zueinander ist ebenfalls verändert. Das Centromer liegt mehr submetazentrisch als normal. Die Quinarcine Mustard Färbung zeigt eine verlängerte Nonfluoreszenzzone unmittelbar unter dem Centromer. Die langen Arme sind unauffällig.
Bei einem anderen Patienten (Fallnr. 22) findet sich unter 50 untersuchten Zelle eine mit nur 45 Chromosomen.
Zwei Patienten (Fallnr. 49 und 50) weisen in der peripheren Lymphozytenkultur hohe Prozentsätze von Chromosomenbrüchen auf (Fallnr. 49 mindestens 20%, Fallnr. 50 mindestens 10%).
Ein weiterer Patient fällt durch vermehrte Strukturanomalen und numerische Abweichungen auf (Fallnr. 52).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse halten wir die DC am ehesten für ein autosomal rezessives Erbleiden mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Ausschlaggebend für diese Annahme sind vor allem das mittlere Aufspaltungsverhältnis von 1/ 3,64 , das seltene Vorkommen der DC in der Gesamtbevölkerung, die Klassifizierung der Krankheitssymptome der DC als qualitative Abweichungen von der Norm sowie die Unabhängigkeit der Manifestation von äußeren Einflüssen.

5. H a u t b e f u n d

Eine zusammenfassende Darstellung des Hautbefunds der in der Literatur beschriebenen Fälle zwingt wegen der Vielfalt der geschilderten Veränderungen zu klaren Definitionen.

Da die DC im allgemeinen den kongenitalen Poikilodermien zugerechnet wird, erwartet man als dominierenden Hautbefund die Poikilodermie.
MARGHESCU und BRAUN-FALCO geben 1965 folgende Definition: "Als Poikilodermie oder poikilodermatische Hautbeschaffenheit wird ein Erscheinungsbild an der Haut klinisch mit einem Wort umrissen, das infolge einer Reihe von verschiedenen Einzelveränderungen im betroffenen Bereich im ganzen durch seine Buntscheckigkeit imponiert. Neben der vorherrschenden diffusen Atrophie der Haut sind es meist kleinfleckige, [illegible] netzförmige Hyper- und Depigmentierungen, unregelmäßig oder [illegible] netzartig zusammenfließende kleinfleckige Erytheme, sowie eine geringfügige pityriasiforme Schuppung, die der poikilodermatischen Haut ihren charakteristischen bunten Gesamteindruck verleihen. Selbstverständlich ist zwar das eine oder andere Symptom mehr oder weniger stark ausgeprägt. Man sollte [illegible] nicht von Poikilodermie sprechen, wenn nicht neben [illegible] der Atrophie mindestens eine weitere, für die [illegible] poikilodermatische Hautbeschaffenheit typische Einzelkomponente (z. B. Hyper- und Depigmentierungen oder Teleangiektasien) vorhanden ist."
Bei der Durchsicht der Fallbeschreibungen finden sich bei allen Patienten Pigmentanomalien, die in 54 von 55 Fällen einen retikulären Eindruck hervorrufen. (Fallnr. 47 weist eine nicht näher beschriebene Hyperpigmentation der Oberlippe auf.) Der netzförmige Charakter der Hautalterationen kann durch Hyper- und Depigmentation verursacht sein; Hyperpigmentationen werden häufiger beobachtet.
Das Hauptsymptom der Poikilodermie, eine makroskopisch erkennbare Atrophie, wird nur in 36 der 55 untersuchten Fälle

beschrieben (Fallnr. 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52). In 9 Fällen ist sie auf die distalen Extremitätenpartien beschränkt (Fallnr. 6, 8, 19, 20, 30, 33, 41, 43, 52).
Teleangiektasien finden sich noch seltener nämlich in 23 von 55 untersuchten Fällen (Fallnr. 1, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 20, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 36, 38, 39, 41, 42, 49, 53, 55).

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß die typische, zu klassifikatorischen Zwecken geeignete Hautmanifestation der DC nicht die Poikilodermie, sondern die retikuläre Pigmentierung ist.
Neben diesen häufigen Hautveränderungen werden bei der DC noch einige andere Befunde des Integuments öfter beobachtet. Schuppung wird bei 13 Patienten gefunden (Fallnr. 1, 3, 8, 9, 11, 12, 16, 18, 19, 22, 26, 42, 44). Papeln weisen 8 Probanden auf (Fallnr. 5, 7, 11, 16, 18, 20, 22, 35). Hyperkeratosen fallen bei 11 Fällen auf (Fallnr. 11, 16, 18, 19, 22, 24, 33, 41, 47, 54, 55). Sie betreffen vorwiegend die Fußsohlen und Handflächen, können aber auch follikulär gebunden auftreten. Bei einem der beschriebenen Fälle von Hyperkeratosen (Fallnr. 16) kann diese wahrscheinlich nicht auf die Krankheit zurückgeführt werden; der Betroffene ist Bauer und zeigt die Hyperkeratosen nur an den Handflächen, nicht jedoch an den Fußsohlen.
Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die häufigsten Hautbefunde bei DC.

Tabelle der häufigsten Hautbefunde:

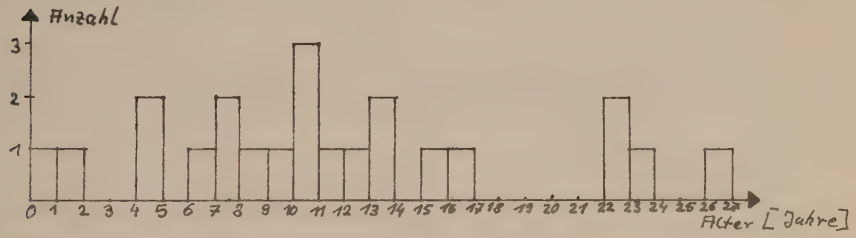
Fallnr.	Atrophie	Pigmentverschiebung	Teleangiektasien	Blasen	Ulcera	Papeln	Schuppung	Keratosen
1	+	+	+				+	
2	+	+						
3	+	+			+		+	
4	+	+			+			
5		+	+	+	+	+		
6	+	+		+	+			
7		+	+	+	+	+		
8	+	+					+	
9	+	+	+				+	
10		+						
11	+	+	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+				+	
13	+	+	+	+				
14	+	+	+	+				
15		+			+			
16		+				+	+	
17		+						
18		+			+	+	+	+
19	+				+		+	+
20	+	+	+			+		
21	+	+						
22	+	+			+	+	+	+
23	+	+						
24		+		+	+			+
25	+	+						
26		+					+	
27	+	+	+	+				
28		+	+					

Fallnr.	Atrophie	Pigmentverschiebung	Teleangiektasien	Blasen	Ulcera	Papeln	Schuppung	Keratosen
29	+	+	+					
30	+	+						
31	+	+	+		+			
32		+						
33	+	+	+	+				+
34	+	+	+					
35		+		+				
36	+	+	+					
37		+						
38	+	+	+					
39	+	+	+					
40		+						
41	+	+	+					+
42	+	+	+					
43	+	+						
44		+			+		+	
45	+	+						
46	+	+						
47		+						
48	(+)	+	+					
49	+	+		+	+			
50	+	+			+			
51	+	+					+	
52	+	+	+	+				
53		+						+
54		+	+		+			+
55		+			+			

5.1. Entwicklung der Hautveränderungen

In 12 Fällen stehen die Hautveränderungen am Anfang des spezifischen Krankheitsgeschehens (Fallnr. 11, 12, 18, 19, 20, 24, 29, 34, 36, 39, 45, 46).

Der Manifestationszeitpunkt der Hautveränderungen ist unterschiedlich.



Weitere Angaben zum erstmaligen Manifestwerden der Hauterscheinungen lassen sich nicht exakt in die obige Graphik einordnen. Bei drei Patienten bestehen die Hautveränderungen seit der Kindheit (Fallnr. 20, 45, 46), bei einem Probanden entstehen sie während der Pubertät (Fallnr. 4), bei weiteren fünf Kranken bestehen sie zur Zeit der Erstuntersuchung schon seit Jahren (Fallnr. 1, 16, 21, 30, 31).

Im allgemeinen bestehen die ersten Hautveränderungen in Pigmentanomalien; Beispiele sind: fleckige Pigmentierung des Stamms (Fallnr. 24), fleckige Pigmentierung des Stamms, der Extremitäten und des Gesichts bei gleichzeitigem Trockenwerden der Haut (Fallnr. 23), glanzlose Dunkelverfärbung der Haut, die in der Axillar- und Inguinalfalte einen schmutzigen Eindruck hervorruft (Fallnr. 18), Verfärbung der Haut (Fallnr. 41), dyschromatische Hautveränderungen (Fallnr. 42), Pigmentierung der Knie (Fallnr. 8), Hyperpigmentierung Halshaut (Fallnr. 7, 16, 17, 21, 27), De- und Hyperpigmentierung der Halshaut sowie der Haut über dem Sternum (Fallnr. 38, 39), Flecken am Hals, die an schmutzige Haut erinnern (Fallnr. 19), dunkle Verfärbung der Haut des Gesichts, des Nackens, der Unterarme und Unterschenkel (Fallnr. 3), dunkelrote Flecken

in der Nähe des äußeren Augenwinkels (Fallnr. 12), Diskolorierung der Haut des Nackens, der Brust und der Oberarme (Fallnr. 47), streichholzkopf- bis erbsengroße, bräunliche Flecken auf den Unterarmen und der Schulter (Fallnr. 6).

Bei 19 Patienten (Fallnr. 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 17, 18, 19, 23, 24, 27, 36, 38, 40, 41, 53) wird von einer Ausbreitung und Intensivierung dieser Alterationen berichtet. Die Entwicklung der Hautveränderungen erstreckt sich im Allgemeinen über mehrere Jahre und ist häufig nach der Pubertät abgeschlossen.

5.2. Einflüsse der Umwelt auf die Hautveränderungen

Die witterungsbedingten Einflüsse auf die Hautveränderungen sind nicht einheitlich. Bei einem Patienten (Fallnr. 49) wird von einer Sonnenempfindlichkeit berichtet: an den sonnenexponierten Stellen ist die Haut dünn, teleangiektatisch und zeigt an der Stirn eine Solarkeratose. Ein anderer Patient (Fallnr. 6) zeigt ein Dunklerwerden der Pigmentflecke nach Sonnenbestrahlung, während ein weiterer (Fallnr. 7) nach Sonnenexposition einen Farbumschlag ins Rötliche aufweist. Bei zwei Patienten (Fallnr. 3, 11) findet sich eine Intensivierung des Hautbefunds nach Lichtexposition. Ein Patient (Fallnr. 16) zeigt eine verstärkte Rötung und Trokkenheit der Haut im Winter. Bei einem anderen Probanden (Fallnr. 17) fällt eine leichte Photophobie auf.

5.3. Lokalisation der Hautveränderungen

Die Hautveränderungen können am gesamten Integument auftreten, weisen jedoch bestimmte Lieblingslokalisationen auf.

Generalisiert auftretende Erscheinungen werden bei 12 Patienten beobachtet (Fallnr. 3, 5, 6, 8, 9, 13, 20, 22, 23, 34, 36, 44).

Bevorzugte Lokalisation der typischen Hautveränderungen, wie vor allem der Pigmentverschiebungen aber auch der Teleangiektasien und Atrophien sind der Hals und die an ihn angrenzenden Gebiete wie Gesicht, Schultern, Oberarme und oberer Thoraxbereich. Am Hals sind die Veränderungen charakteristischerweise am stärksten ausgeprägt.

Weniger häufig finden sich ähnliche Alterationen in der Axillarlinie, an der seitlichen Thoraxwand, in der Leistengegend, an den Innenseiten der Oberschenkel sowie an den Extremitätenstreckseiten.Der distale Teil der Extremitäten, besonders die Fingerstreckseiten, zeigen häufig Atrophien, die denen der Acrodermatitis chronica atrophicans HERXHEIMER ähnlich sehen.

Entsprechend der unterschiedlichen Morphologie und Ausprägung der Hautveränderungen an verschiedenen Körperstellen folgt eine Aufschlüsselung der Befunde nach Regionen.

5.3.1. Gesicht

Im Gesichtsbereich finden sich neben den Pigmentverschiebungen, Teleangiektasien und Atrophien flächige erythematöse Veränderungen sowie Leukoplakien der Lippen.

Von einer regelrechten Poikilodermie der Gesichtshaut kann nur in vier Fällen gesprochen werden (Fallnr. 12, 27, 33, 36). Bei den übrigen Befunden kombinieren sich Atrophie, Teleangiektasie und Pigmentverschiebung frei oder liegen einzeln vor. Pigmentverschiebung plus Teleangiektasie werden bei 5 Probanden beobachtet (Fallnr. 1, 11, 41, 42, 48). Atrophie und Teleangiektasie findet sich bei einem Patient (Fallnr. 53), Atrophie und Pigmentverschiebung bei einem weisteren Probanden (Fallnr. 23). Pigmentverschie-

bungen weden bei 6 Erkrankten gesehen (Fallnr. 2, 6, 8, 14, 20, 21), ausschließlich atrophische Veränderungen bei 3 Patienten (Fallnr. 2, 4, 50) und Teleangiektasien bei einem Probanden (Fallnr. 38).
Von einem eigenartigen Gesichtserythem sind 4 der Erkrankten betroffen (Fallnr. 1, 11, 14, 39). Dieses besteht in allen vier Fällen aus zahllosen, dicht beieinanderliegenden Teleangiektasien. Bei Fallnr. 11 und 14 ist das uniforme, rote Aussehen der Gesichtshaut von kleinen, linsengroßen, avaskulären, hypopigmentierten Flecken durchbrochen.
In 3 Fällen wird eine Leukoplakie der Lippen beschrieben (Fallnr. 12, 14, 38). Im übrigen können die Lippen auch Ort von Pigmentverschiebungen sein (Fallnr. 33, 47) sowie von Teleangiektasien (Fallnr. 52). Bei einem Patienten (Fallnr. 3) finden sich trockene, rauhe und eingerissene Lippen während ein anderer (Fallnr. 51) eine große, impetiginöse Läsion der Oberlippe aufweist.
Sklerodermieforme Gesichtszüge fallen bei zwei der Probanden auf (Fallnr. 3, 33).
Andere Befunde der Gesichtshaut wie Seborrhoe (Fallnr. 42) oder Akne (Fallnr. 25, 27, 28) sind eher zufällig und stehen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der DC.
Die bei Fallnr. 44 beschriebene cushingoide Facies muß auf die langdauernde Therapie mit Corticosteroiden zurückgeführt werden.

5.3.2. Kopfhaut
Die Veränderungen der Kopfhaut sind uneinheitlich und insgesamt selten. Für die DC charakterististische Alterationen finden sich hier mit einer Ausnahme (Pigmentverschiebung im Bereich des behaarten Kopfs bei Fallnr. 33) nicht.
Eine trockene Kopfhaut, teilweise in Kombination mit Schuppen wird bei 4 Patienten beobachtet (Fallnr. 3, 6, 9, 12).
Bei 3 weiteren Fällen findet sich eine narbige Alopecie (Fallnr. 22, 23, 45). Ein anderer Proband fällt durch

gräulich weiße Plaques der Kopfhaut auf.

5.3.3. Hals und angrenzende Regionen

Allein in 44 der untersuchten 55 Fälle wird diesem Gebiet eine eingehende Beschreibung oder der Hinweis auf besonders ausgeprägte Hautveränderungen gewidmet (Fallnr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 44, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55).

Eine Poikilodermie in diesem Hautgebiet findet sich bei 9 der Patienten (Fallnr. 1, 11, 14, 27, 28, 31, 34, 36, 38). Bei den übrigen Patienten werden Pigmentverschiebungen, Atrophie und Teleangiektasie einzeln oder in freier Kombination beobachtet. 3 der Probanden weisen gleichzeitig Pigmentverschiebungen und Atrophie der Halshaut auf (Fallnr. 12, 21, 52), 4 Pigmentverschiebungen und Teleangiektasien (Fallnr. 20, 28, 33, 41) und in 26 Fällen liegt nur eine Pigmentverschiebung vor (Fallnr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 16, 17, 18, 19, 22, 26, 30, 31, 32, 35, 40, 44, 49, 50, 53, 54, 55).

Bei 7 Patienten finden sich Papeln der Halshaut (Fallnr. 5, 8, 12, 20, 22, 33, 35). Fallnr. 5 weist feine, dunkle, rötlich braune Papeln auf, die sich vom Hals bis zur Clavicula erstrecken und entlang der Somiten angeordnet sind. Unterhalb der Clavicula fällt es schwer, diese Erscheinungen von normaler Haut abzugrenzen. Bei Fallnr. 8 sind die von retikulär angeordneten Pigmentlinien freigelassenen "Maschen" von normaler Hautfarbe, zeigen aber eine papulöse Beschaffenheit. Fallnr. 12 weist eine gleichmäßige Aussaat follikulärer Papeln auf. Bei Fallnr. 20 werden feine, papulöse Erruptionen in der schiefergrau verfärbten Region des vorderen Halses beobachtet. Fallnr. 22 zeigt am Hals und den oberen Brustpartien engstehende, longitudinal verlaufende, papulöse "Falten", die weniger als 1mm breit sind. Diese sind 1-2mm voneinander entfernt, bleiben in ihrem Verlauf aber nicht parallel sondern vereini-

gen sich in unregelmäßigen Abständen und bilden so ein retikuläres Muster. Die "Mulden" zwischen dem papulösen Netz sind depigmentiert. Bei Fallnr. 33 werden verrucöse Elemente beobachtet, die eine schokoladenbraune Färbung aufweisen und von unregelmäßiger Gestalt sind . Ihr Durchmesser beträgt etwa 2-10mm. Fallnr. 35 zeigt eine retikuläre Pigmentierung von samtartigem Aussehen. Es finden sich gelbliche, runde, leicht erhabene Papeln mit einem Durchmesser von etwa 5mm. In diesem Zusammenhang scheint auch die Beobachtung bei Fallnr. 6 wichtig: bei diesem Patienten fühlt sich die Halshaut samtartig an. Leider fehlen Angaben darüber, wie dieses Phänomen zustande kommt.
Schuppung der Halshaut wird bei 5 Patienten gesehen (Fallnr. 1, 12, 18, 51, 54). Fallnr. 54 weist darüber hinaus eine Hyperkeratose in diesem Gebiet auf.
Bei Fallnr. 14 fallen grauweiße, flache, leicht erhabene "Erscheinungen" auf, die von einem sehr feinen, bräunlichen Pigmenthof mit sehr zarten teleangiektatischen Pünktchen und netzartigen "Stippchen" umgeben sind.
Narbige Veränderungen werden bei 4 Patienten beobachtet (Fallnr. 12, 22, 25, 26). Inwieweit sie ursächlich mit der DC in Zusammenhang gebracht werden können, ist bei Fallnr. 22 und 25 nicht zu klären. Dagegen rühren die Narben bei Fallnr. 12 von Furunkeln, die bei Fallnr. 26 von einer Verbrennung her. Sie können also mit Sicherheit nicht auf die DC zurückgeführt werden.

5.3.4. Stamm
Die Hautalterationen am Stamm sind nicht gleichmäßig verteilt. Es sind betroffen: der Rücken (Fallnr. 12, 41), die Regio infrascapularis (Fallnr. 14), die Regio sacralis (Fallnr. 33), der vordere Thorax (Fallnr. 17), die Axillen (Fallnr. 1, 2, 17, 33, 54), der seitliche Thorax (Fallnr. 12, 41), das Abdomen (Fallnr. 12), seitliches Abdomen und Gürtellinie (Fallnr. 33), unteres Abdomen (Fallnr. 2, 33, 54) sowie die Regio inguinalis (Fallnr. 1, 2, 14, 54).

Eine Poikilodermie des Stamms wird nur in 2 Fällen beobachtet (Fallnr. 23, 34). 3 Patienten weisen Teleangiektasien neben Pigmentverschiebungen auf (Fallnr. 8, 14, 41), 5 Pigmentverschiebungen und Atrophie (Fallnr. 3, 33, 34, 45, 46) und bei 7 finden sich Pigmentverschiebungen allein (Fallnr. 1, 2, 3, 17, 41, 44, 54).2 der Erkrankten fallen durch eine insgesamt verstärkte Pigmentierung des Stamms auf (Fallnr. 8, 44).
Bei einem Patienten finden sich auf sonnengebräunter Haut einzelne,linsen- bis Daumennagel-große, überwiegend in den Spaltlinien der Haut gelegene,weißliche, weniger rauchgraue Flecken mit verwaschenen Rändern. Einige der Efflorescenzen sind noch leicht gerötet und schuppen.
Ein weiterer Patient fällt durch fast vollständig zerstörte Areolae Mammae auf. Sie sind atrophisch und depigmentiert. Die Mamillen sind in den Prozeß mit einbezogen; die linke ist zerstört.

5.3.5. Genital- und Analbereich
Poikilodermie im Genito-Analbereich wird bei 2 Patienten gefunden (Fallnr. 11, 13). Von Pigmentverschiebungen sind weitere 4 Probanden betroffen (Fallnr. 4, 8, 14, 18). Atrophien werden in 2 Fällen erwähnt (Fallnr. 3, 6). Die bei Fallnr. 6 beschriebenen Atrophien stellen in ihrer Art etwas Besonderes dar: an der mittleren vorderen Oberfläche der Glans Penis erstreckt sich zu beiden Seiten ein kontinuierliches, lineares, atrophisches Band. Ein ähnliches atrophisches Band umgiebt den Penisschaft.
Stark ausgeprägte Teleangiektasien werden bei einem weiteren Patienten beobachtet (Fallnr. 38). Fallnr. 49 weist multiple, kleine Erosionen am Penisschaft auf. Bei einem Patienten (Fallnr. 24) finden sich Blutungen und Hämatome im Genitalbereich besonders auch nach körperlicher Anstrengung.
Am muco-cutanen Übergang der Urethra werden bei 2 Erkrankten leukoplakieartige Veränderungen gefunden (Fallnr. 3, 14). Vergleichbare Befunde am Anus werden bei 4 weiteren

Patienten erhoben (Fallnr. 11, 14, 24, 27). Eine tumoröse Masse, die von der Perianalregion ausgehend in die Sphinktergegend infiltrierend vorwächst wird bei einem Fall gesehen (Fallnr. 3). Patientnr. 4 weist eine Analfissur und Hämorrhoiden auf, Fallnr. 55 flache Ulcerationen im Analbereich.

5.3.6. Extremitäten

Die Veränderungen der Extremitäten bieten ein relativ übereinstimmendes Bild, obwohl die obere Extremität häufiger und ausgeprägter betroffen ist als die untere.

Eine Poikilodermie der Extremitäten wird in 4 Fällen beobachtet (Fallnr. 9, 13, 14, 36), Pigmentverschiebung und Atrophie bei 7 Patienten (Fallnr. 3, 8, 12, 23, 33, 52, 53), Pigmentverschiebung und Teleangiektasie bei 2 Patienten (Fallnr. 41, 54), Atrophie und Teleangiektasie bei einem Patienten (Fallnr. 11) und Pigmentverschiebungen bei 18 Patienten (Fallnr. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 32, 35, 48, 51, 53).

Ferner finden sich Papeln. Diese sind klein, z.T. hyperpigmentiert, zentral von einem Haar durchbrochen oder von einer Schuppe bedeckt, die zentral haftet und bei deren Entfernung ein kleiner Bluttropfen austritt (Fallnr. 12, 16, 22, 35).

Die Hände, aber auch Füße und Ellenbogengegend und Knie sind von flächenhaften Atrophien betroffen, die an das Bild bei Acrodermatitis chronica atrophicans HERXHEIMER erinnern. Atrophische Veränderungen der Hände finden sich bei 19 Patienten (Fallnr. 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 30, 33, 41, 42, 43, 45, 46, 51, 52), der Füße bei 2 Patienten (Fallnr. 14, 42) und der Knie- und Ellenbogenhaut bei 5 Patienten (Fallnr. 2, 4, 5, 36, 52).

Die atrophischen Bereiche aber auch die übrige Haut ist teilweise von Schuppen bedeckt (Fallnr. 3, 8, 11, 16, 18, 19, 20, 22, 26, 42, 43, 51).

An mechanisch stärker beanspruchten Stellen wie Fußsohlen, Hacken und Handflächen werden bei 7 Patienten Blasen be-

obachtet (Fallnr. 5, 8, 11, 16, 24, 33, 49). Sie sind im allgemeinen serös, können auch hämorrhagisch werden und neigen zur Entzündung (Fallnr. 33). Bei Fallnr. 11 wird eine rückläufige Tendenz der Blasenbildung mit fortschreitendem Alter gesehen.
Hyperkeratosen werden in 8 Fällen beobachtet (Fallnr. 11, 16, 19, 24, 33, 41, 53, 54). Die bei einem Patienten gefundenen Hyperkeratosen sind wahrscheinlich durch seine Arbeit als Bauer bedingt.
Ein Erythema planto-palmare findet sich bei 4 Patienten (Fallnr. 5, 8, 13, 21).
Ein Verlust der Dermatoglyphen wird bei 7 Patienten beobachtet (Fallnr. 16, 17, 28, 36, 42, 49, 50).
Ein Patient fällt durch zirkulär um den Knöchel verlaufende, lila-rote Bänder auf. Diese sind hypertrophisch, erhaben und von dicken Schuppen bedeckt. Der selbe Patient ist von einer ekzematösen Dermatitis der Poplitealgegend betroffen (Fallnr. 11).
Bei einem weiteren Patienten zeigt sich ein großes Hämatom der vorderen Schienbeinkante. Es ist wahrscheinlich auf die hämorrhagische Diathese des Kranken zurückzuführen.

5.4. Histologische Befunde der Haut

Mikroskopische Untersuchungen von makroskopisch unauffälliger Haut sind ohne patologischen Befund. Biopsieproben, die von betroffenen Hautgebieten stammen, zeigen relativ einheitliche Veränderungen. Die pathologischen Befunde betreffen hauptsächlich die Epidermis und den unmittelbar darunterliegenden Teil der Dermis.
Die Pigmentverschiebungen finden ihr histologisches Korrelat in einer Hyperplasie der Melanozyten, die Atrophie zeigt sich in einer Verminderung aller Zellschichten der Epidermis und die Teleangiektasien bestehen aus erweiterten und geschlängelten Kapillaren der Dermis.

Veränderungen in den einzelnen Schichten der Haut

Stratum corneum

Entsprechend dem makroskopischen Bild findet man in manchen Proben das Stratum corneum verschmälert (Fn. 3, 6, 11, 13, 14, 21), in anderen verbreitert (Fn. 12, 13, 30, 32, 33, 34, 39). Parakeratosen werden bei 3 Patienten beobachtet (Fn. 12, 30, 39). Follikulär gebundene Hyperkeratosen finden sich bei 5 Patienten (Fn. 12, 13, 32, 33, 34).

Stratum granulosum

Das Stratum granulosum ist wenig von den Veränderungen betroffen (Fn. 11, 12, 13, 33, 42). Verminderung der Zellagen finden sich bei 3 Patienten (Fn. 12, 41, 45).

Stratum spinosum

Eine Verminderung der Zellagen wird bei 6 Patienten beobachtet (Fn. 17, 18, 23, 33, 38, 45). Bei 3 der Kranken findet sich in dieser Schicht Melanin (Fn. 5, 11, 41). Acanthose wird bei einem Patienten gesehen (Fn. 41). Beim gleichen Patienten fällt ein Karzinom der Stachelzellschicht auf. Dyskeratose im Stratum spinosum findet sich bei einem anderen Probanden (Fn. 5).

Stratum basale

Das Stratum basale zeigt drei wichtige Befunde 1. degenerative Veränderungen, 2. Hyperplasie der Melanozyten und 3. Pigmentvermehrung.

Ballonierende Degeneration der Zellen des Stratum basale findet sich bei 9 Patienten (Fn. 11, 12, 14, 28, 30, 33, 38, 52, 53). Eine fehlende, schlecht abgrenzbare Basalzellschicht wird bei 3 Probanden beobachtet (Fn. 6, 21, 42). Starke Kolliquation mit Abtropfen von Pigment in tiefere Schichten findet sich bei einem Patient (Fn. 34).

Eine Vermehrung der Melanozyten im Stratum basale besonders an solchen Stellen, wo die makroskopisch sichtbare retikuläre Pigmentierung dichter ist, wird bei Fallnr. 3 beschrieben. Auffallend viele Melanozyten finden sich bei 2 der Patienten (Fn. 32, 35).

Die Melaningranula sind in den Zellen des Stratum basale abgelagert (Fn. 3, 14, 23, 33, 41, 45). Sie finden sich bevorzugt am unteren Pol der Zellen (Fn. 3, 41) bzw. im Halbkreis um den Zellkern herum angeordnet (Fn. 3).

Eine Vermehrung des Melanins findet sich bei 13 Probanden (Fn. 3, 5, 11, 14, 17, 30, 32, 33, 41, 45, 53, 54). Eine Verminderung der Pigmentgranula wird bei 3 Patienten beobachtet (Fn. 9, 13, 18). Die Melaninkörnchen treten stellenweise gehäuft auf, sind inselförmig verteilt und z.T. rosenkranzförmig angeordnet (Fn. 41).

Dermo- epidermaler Übergang

Die Reteleisten sind stark verkürzt bis abwesend, die interpapillären Christae sind verstrichen (Fn. 3, 17, 18, 21, 30, 32, 41, 53). Eine Verbreiterung und Verlängerung der Reteleisten wird bei einem Patienten beobachtet (Fn. 12). Beim gleichen Kranken ist an anderer Stelle die Epidermis- Cutis- Grenze aufgelöst, von Infiltratzellen durchwandert und von Epithelzellen und scholligem Hyalin durchsetzt. Kleine, unregelmäßige Lakunen am dermo- epidermalen Übergang werden bei einem Patienten beobachtet (Fn. 11).

Dermis

Die Veränderungen der Dermis beschränken sich in fast allen Fällen auf das obere Drittel und bestehen in degenerativ-entzündlichen Erscheinungen.

Die Kollagenfasern sind geschwollen und homogenisiert, zeigen hyaline Degeneration, Fragmentierungen und Aufsplitterung in Elementarfibrillen (Fallnr. 11, 12, 14, 18, 21, 34). Bei einem dieser Patienten fällt zusätzlich eine Hypertrophie und Hyperplasie der kollagenen Fasern auf (Fallnr. 14). Subepidermale Fibrosen finden sich vor allem in solchen Biopsieproben, die von atrophischer oder vitiligoähnlicher Haut stammen (Fallnr. 14, 35, 50). Die elastischen Fasern fehlen oft ganz im oberen Corium oder sind stark vermindert (Fallnr. 1, 3, 11, 12, 33, 34, 45). Elastorrhexis und eine "retikuläre" Anordnung der elastischen Fasern wird bei 5 Patienten beobachtet (Fallnr. 3, 8, 14, 21, 35).

Die Entzündungszeichen sind meist eher diskret und bestehen in einer leichten, perivaskulären, lympho- und histiozytären Infiltration (Fallnr. 1, 12, 13, 23, 30, 34, 35, 38, 42, 53). Daneben finden sich kapilläre Hyperplasien und Neo-Kapillaren (Fallnr. 1, 6, 11, 13, 14, 21, 23, 32, 33, 36, 38, 53). Die Kapillaren verlaufen parallel zur Oberfläche und sind von einem atophischen Endothel ausgekleidet (Fallnr. 13, 14). Neben zahlreichen Neokapillaren finden sich knäuelförmige Venolen in einer Probe aus leukodermischer Haut (Fallnr. 33). Nur bei einem Patienten wird eine Verminderung der Blutgefäße in der oberen Dermis beschrieben (Fallnr. 18). Veränderungen der die Kapillaren auskleidenden Endothelzellen finden sich bei Fallnr. 12. Die Kerne der Endothelzellen sind geschwollen und verschließen vielfach das Lumen der Kapillaren.

In den oberen Abschnitten der Dermis finden sich die stärksten Pigmentansammlungen. Bei dem Pigment handelt es sich in allen untersuchten Fällen um Dopa- positives Pigment. Eisenhaltiges Pigment ist nicht nachweisbar (Fallnr. 3, 6,

9, 14, 32). Das Pigment findet sich sowohl intrazellulär in Melanophoren (Fallnr. 3, 6, 13, 14, 21, 23, 35, 38, 42, 44, 45, 53, 54) als auch frei im Bindegewebe (Fallnr. 1, 3, 14, 32, 41). Die Melanophoren sind wechselnd stark mit Melaninkörnchen beladen und zum Teil stapelförmig angeordnet. Auf eine Anhäufung von freiliegendem Pigment und von Melanophoren um Kapillaren herum wird bei 2 Patienten hingewiesen (Fallnr. 3, 33).
Bei Fallnr. 3 wird die Beziehung zwischen den vermehrten Dendritenzellen im Stratum basale und den Melaninansammlungen in der oberen Dermis untersucht. Im oberen Corium, genau unter der Basalzellschicht liegen große Pigmentklumpen, die mit kleineren Pigmentaggregaten abwechseln. Diese "Klumpen", die sich zu den makroskopisch sichtbaren Bändern ordnen, zeigen keine Relation zu irgentwelchen Hautstrukturen, insbesondere nicht zu den stellenweise vermehrten Melanozyten. Die dermalen Pigmentansammlungen finden sich im Gegenteil oft gerade unter solchen Stellen des Statum basale, wo die Dendritenzellen weniger zahlreich sind. Demnach stehen die Melanozytenvermehrungen des Stratum basale nicht direkt mit der makroskopisch sichtbaren retikulären Pigmentierung in Beziehung, wohl aber die Pigmentansammlungen in der Dermis. Da die Melanozyten jedoch ihr Pigment normalerweise an die Epithelzellen der Epidermis und an Bindegewebszellen der cutis abgeben, muß man davon ausgehen, daß auch das Melanin der Dermis weitgehend von den Melanozyten des Stratum basale gebildet wird. Zur Melaninbildung befähigte Zellen können auch in der oberen Dermis vorkommen; bei den histologischen Befunden der DC-Patienten finden sich hierrüber keine Angaben.

5.5. Befunde der Schleimhäute

Affektionen der Schleimhäute, besonders der Mundschleimhaut und der Zunge, im Sinne von Leukoplakien aber auch Blasen, Ulcerationen und Atrophien gehören zum Vollbild der DC. In einigen Fällen stellen diese Veränderungen die Erstmanifestation der Krankheit dar (Fallnr. 3, 6, 20, 27, 29, 32).

Leukoplakien der Mundschleimhaut und der Zunge weisen 48 von 55 untersuchten Patienten auf (Fallnr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55). Die Leukoplakien finden sich bevorzugt auf dem Zungenrücken, werden aber ebenso auf der Wangenschleimhaut, den Lippenkommissuren, am harten Gaumen, in der Gegend des Zungenbändchens und um die Uvula herum beobachtet.

Leukoplakien im Ano-Genital-Bereich finden sich bei 5 Patienten (Fallnr. 3, 11, 14, 24, 27). Bei einem Kranken wird ein Adenocarzinom der Perianalregion beobachtet (Fallnr. 3), bei einem anderen fällt bei der Rektoskopie eine Leukoplakie der Sigmaschleimhaut auf (Fallnr. 5).

Blasen der Mundschleimhaut werden bei 5 Patienten Beobachtet (Fallnr. 6, 11, 13, 33, 52). Der Blaseninhalt kann seropurulent sein (Fallnr. 11) oder hämorrhagisch (Fallnr. 13). Nach dem Aufbrechen lassen die Blasen schmerzhafte Erosionen zurück.

Ulcerationen der Mundschleimhaut finden sich bei 13 Patienten (Fallnr. 3, 5, 6, 8, 11, 18, 22, 27, 31, 44, 49, 52, 54).

Atrophien der Mundschleimhaut sind ein weiterer häufiger Untersuchungsbefund (Fallnr. 6, 7, 9, 11, 13, 28, 29, 32, 40, 42, 44, 49, 51, 52).

Karzinomatös entartete Läsionen der Mundschleimhaut finden sich bei 3 Patienten (Fallnr. 5, 6, 31).

Pigmentverschiebungen der Mundschleimhaut werden bei 4 Patienten gesehen (Fallnr. 20, 21, 24, 51).

Eine zyanotische Verfärbung der Zunge fällt bei 3 Patienten auf (Fallnr. 12, 25, 33).
Bei 2 der Kranken findet sich eine von zahlreichen longitudinalen und transversalen Furchen durchzogene Zunge (Fallnr. 5, 14).
Bei einem Probanden werden makulös-papulöse Läsionen im gesamten Mundbereich beobachtet (Fallnr. 22), bei einer anderen Patientin zeigt sich eine Skleroatrophie der Zunge (Fallnr. 33).

Histologische Befunde der Schleimhautveränderungen

Die Ulcera bestehen histologisch aus Granulationsgewebe mit Plasmazellen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten sowie darunter gelegener Fibrose (Fallnr. 18, 22, 49).

Biopsien aus atrophischen Stellen der Zunge zeigen glatte, abgeflachte Epithelien mit Parakeratose und Fehlen des Stratum papillare des Corium (Fallnr. 25).
Die histologische Untersuchung der Leukoplakien ergibt eine orthokeratotische Keratose des Schleimhautepithels, sowie Parakeratosen. Das Stratum spinosum ist akanthotisch (Fallnr. 22, 35, 41). Das Stratum basale ist teilweise unauffällig (Fallnr. 35), teilweise pathologisch verändert. Es findet sich eine Verbreiterung; die Kerne der Basalzellen sind länglich oder vergrößert mit unregelmäßiger Chromatinverteilung. Die Grenze zwischen Stratum basale und Corium ist verwischt (Fallnr. 42). Die Reteleisten sind leicht verlängert und verbreitert. Der Papillarkörper ist eher verkürzt. Das Stratum granulosum ist an manchen Stellen gut ausgebildet, während es an anderen Stellen fehlt (Fallnr. 6). Die interstitiellen Lymphspalten erscheinen erweitert (Fallnr. 6). Im Korium findet sich eine diskrete entzündliche Infiltration mit Plasmazellen, Lymphozyten, Histiozyten (Fallnr. 22, 35, 38, 41) und Palisadenzellen (Fallnr. 41). Die Kapillaren im oberen Korum sind dilatiert. Es findet sich hier ebenfalls ein leichtes interstitielles und parenchymatöses Ödem (Fallnr. 6).

6. Befunde der Hautanhangsgebilde

Die Hautanhangsgebilde wie Nägel, Haare und Talgdrüsen, Schweißdrüsen und Brustdrüsen sind in charakteristischer Weise verändert. Besonders die Nagelbeteiligung in Form von Onychodystrophie ist typisch für die DC. Sie gehört zu den drei Kardinalsymptomen und wird in 52 von 55 untersuchten Fällen gefunden (Fallnr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55).

6.1. Nägel

Die Nagelveränderungen sind uniform und meist an den Händen stärker ausgeprägt als an den Füßen.
Bei 22 der 55 untersuchten Patienten beginnt die DC mit der Erkrankung der Nägel (Fallnr. 1, 2, 4, 5, 13, 17, 20, 21, 22, 23, 26, 28, 38, 39, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52).
Die Entwicklung der Nagelveränderungen bis zum Endzustand der Onychodystrophie ist unterschiedlich in Art und Dauer. 8 Patienten zeigen die Nagelveränderungen im Anschluß an entzündliche Vorgänge (Fallnr. 1, 2, 6, 13, 18, 49, 50, 52), bei 7 Kranken wird eine allmähliche, nicht entzündliche Entstehung der Nagelbeteiligung beobachtet (Fallnr. 3, 19, 23, 38, 39, 40, 47).
Der Endzustand ist weitgehend einheitlich. Es besteht eine Onychodystrophie und eine partielle oder komplette Anonychie. Die Nägel sind grob verformt und abgebrochen. Die Nagelplatten erreichen den distalen , freien Rand nicht. Oft zeigen sie eine longitudinale Streifung bis hin zur Koilonychie und Caelonychie. Der proximale Teil der Nagelplatte kann mit der umgebenden Haut verschmelzen, der Nagel kann aber auch scheinbar normal aus der Nagelfalz austreten. Das Nagelbett im distalen, freiliegenden Teil hat

eine unregelmäßige, faltige Oberfläche und zeigt narbige Veränderungen.
Hyperkeratotische Nägel finden sich bei 3 Patienten (Fallnr. 8, 25, 28). Eine Verfärbung der Nägel wird bei weiteren 3 Patienten besonders hervorgehoben; die Nägel können schmutzig-grau verfärbt sein (Fallnr. 12), opal sein (Fallnr. 20) oder von gelber Farbe sein (Fallnr. 38).

6.2. Haare und Talgdrüsen

Eine Beteiligung der Haare findet sich in 18 von 55 untersuchten Fällen (Fallnr. 1, 3, 5, 7, 9, 14, 18, 22, 25, 30, 32, 36, 42, 43, 44, 45, 46, 55). Diese ist bei 7 Patienten eher diskret (Fallnr. 1, 3, 5, 14, 18, 32, 44).
Die Haare sind in verschiedener Weise verändert. Vorzeitiges, zum Teil stellenweises Ergrauen des Haupthaares wird bei 3 Patienten beobachtet (Fallnr. 14, 25, 36), Alopecie bzw. Verminderung des Haupthaares findet sich bei 10 Erkrankten (Fallnr. 5, 7, 9, 22, 33, 42, 43, 44, 45, 46), Mangel an Körper- und Axillarbehaarung fällt bei 5 Patienten auf (Fallnr. 5, 18, 22, 25, 30), eine spärliche Geschlechtsbehaarung zeigen 2 Patienten (Fallnr. 9, 44) und eine Reduktion der Augenbrauen findet sich bei 3 Kranken (Fallnr. 9, 23, 44). 7Probanden besitzen feines, dünnes Haar (Fallnr. 3, 6, 9, 24, 32, 44, 55), während bei weiteren 2 Patienten dickes, borstiges Haar auffällt (Fallnr. 11, 14). Von einer Farbänderung wird bei einem Patienten berichtet. Er gibt an sein ganzes Leben lang weißblondes Haar gehabt zu haben. Erst einige Jahre vor der Diagnosestellung mit 28 Jahren sei das Haar tief brunett geworden (Fallnr. 1). 2 Patienten weisen eine auffallend feminine Verteilung der Schambehaarung auf (Fallnr. 9, 12).
Die bei der histologischen Untersuchung gewonnenen Ergebnisse variieren von Probe zu Probe. Eine mäßige Vakuolisierung und Lockerung der Epithelzellen um die Haarfollikel (Fallnr. 12) findet sich ebenso wie eine Erweiterung der Talgdrüsenausführungsgänge; in den Ausführungsgängen

finden sich dystrophische, abgebrochene Haare und keratotische Pfröpfe. Gelegentlich werden subakute Follikulitiden beobachtet, assoziiert mit Hypervaskularisation und lympho-histiozytären Infiltraten (Fallnr. 33). Eine zahlenmäßige Verminderung der Haarfollikel fällt bei 5 Patienten auf (Fallnr. 9, 18, 22, 30, 45). Auf vitiligoartiger oder atrophischer Haut fehlen sie gelegentlich ganz (Fallnr. 21, 35). Die Talgdrüsen können vermindert sein (Fallnr. 18) oder "geschrumpft" (Fallnr. 41). Auf dyschromatischen Hautstellen fehlen sie zum Teil ganz (Fallnr. 3, 21, 35). Bei Fallnr. 3 wird das Fehlen der Talgdrüsen erst bei der Nachuntersuchung 1935 festgestellt; bei der Erstuntersuchung 1926 sind sie noch normal.

6.3. Mammae

Pathologische Veränderungen der Mammae werden bei 2 Patienten beobachtet. Bei einem Patienten zeigen die Areolae mammae einen beachtlichen Substanzverlust und sind depigmentiert. Die Mamillen sind in den Prozeß mit einbezogen; die linke ist ganz zerstört (Fallnr. 11). Ein anderer Patient zeigt schwarzbraun hyperpigmentierte Mamillen, die mit zum Teil papillär angeordneten, schwarzen Schuppen bedeckt sind (Fallnr. 12).

6.4. Schweißdrüsen

Eine Hyperhidrosis plantopalmaris wird bei 26 der 55 untersuchten Patienten bemerkt (Fallnr. 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 26, 30, 32, 33, 36, 40, 41, 42, 50, 51, 54). Diese kann so ausgeprägt sein, daß die Fingerspitzen während der Untersuchung wie in Wasser getaucht erscheinen (Fallnr. 6). Die Hyperhidrose ist nervös beeinflußt.

Ein verstärktes Schwitzen der Achselhöhlen fällt bei 2 Patienten auf (Fallnr. 1, 12). Fallnr. 24 leidet unter stärkerem Schwitzen der Kopfhaut besonders nachts.

Im Gegensatz dazu findet sich eine allgemeine Verminderung

der Schweißsekretion der übrigen Körperoberfläche (Fallnr. 6, 8, 9, 32, 42). Bei einem dieser Patienten fehlt die Schweißsekretion in den depigmentierten Arealen der Haut vollständig, während sie in den pigmentierten Gebieten normal ist (Fallnr. 9). Setzt man den Kranken einer warmen Witterung aus, zeigt er Schwäche, Müdigkeit und Schwindel infolge der unzureichenden Wärmeabgabe.
Eine Hypohidrosis plantae, auch nach Stimulation wird bei Fallnr. 7 beobachtet.
Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Schweißdrüsen in die entzündlich-degenerativen Veränderungen der Haut miteinbezogen sind. Die Befunde sind nicht einheitlich. Die Schwießdrüsen können völlig normal sein (Fallnr. 28, 30), zahlenmäßig vermindert sein (Fallnr. 9, 18, 45), atrophisch sein (Fallnr. 3, 33) oder auch ganz fehlen (Fallnr. 21). Daneben findet sich eine Einstreuung von Fibroblasten und Melanophagen in einigen Schweißdrüsen (Fallnr. 11) sowie eine Akanthose in der Umgebung der Schweißdrüsenausführungsgänge (Fallnr. 41).

7. Befunde von Organen ektodermalen Ursprungs

7.1 Zähne

In 23 der 55 untersuchten Fälle findet sich eine krankhafte Veränderung der Zähne (Fallnr. 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 32, 33, 34, 42, 45, 46, 51, 53). Diese besteht oft in ausgeprägter Karies (Fallnr. 3, 4, 6, 14, 18, 19, 24, 51), periodontalen Entzündungen (Fallnr. 6, 11, 14, 42, 51), Zahnfleischbluten (Fallnr. 8, 20, 42, 44, 51), Mißbildungen des Kiefers und der Zähne (Fallnr. 9, 32, 33, 40, 53) sowie vollständigem Fehlen der Zähne (Fallnr. 6, 25, 26, 30, 34, 45). Das Fehlen der Zähne kann als Folge der kariösen und periodontalen Entzündungen betrachtet werden. Das Zahnfleischbluten bei 3 der Patienten ist wahrscheinlich Symptom der allgemeinen Blutungsneigung (Fallnr. 8, 42, 51).
Normale Zähne finden sich bei 5 Kranken (Fallnr. 13, 21, 27, 28, 52).

7.2. Augen

Die Obliteration der Tränenwege mit Epiphora und dadurch bedingten entzündlichen Veränderungen sind ein charakteristischer Hinweis auf die DC. 26 von 55 untersuchten Patienten weisen eine Undurchlässigkeit der Tränenwege auf (Fallnr. 6, 7, 8, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 23, 30, 32, 34, 35, 36, 40, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53); entzündliche Augenveränderungen finden sich bei 18 Patienten (Fallnr. 3, 6, 7, 11, 13, 14, 24, 30, 32, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 55). Bei 4 dieser Kranken werden Entzündungen der Augen ohne eine Obliteration der Tränenwege beobachtet (Fallnr. 3, 11, 24, 55). Die Entzündungen betreffen die Lider und die Bindehaut. Die bei Blepharitis typische Madarosis und Trichiasis werden häufig beobachtet (Fallnr. 3, 6, 11, 14, 23, 32, 42, 44, 49, 55). Als Spätfolgen finden sich Epidermisierung der Bindehaut (Fallnr. 11, 14) und Ektropionbildung (Fallnr. 11).

Die übrigen Augenbefunde wie Refraktionsanomalien scheinen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der DC zu stehen. Die Augenmedien sind unauffällig, ebenso die Augenmotilität und die Reflexe.
Bei der Fundusspiegelung zeigen sich bei 3 Paienten uneinheitliche, pathologische Befunde. Bei Fallnr. 20 finden sich minimale arteriosklerotische Veränderungen, bei Fallnr. 42 eine bitemporale Opticusblässe und bei Fallnr. 55 progrediente, degenerative Veränderungen mit Verschluß von Arterien und sich vergrößernden "Cotton-Wool"- Herden. Beim gleichen Patienten zeigt sich ein ausgeprägtes Sludge-Phänomen der Bindehautgefäße. Ein Patient fällt durch konjunktivale Hämorrhagien auf. Bei der Biopsie findet sich bei 2 Patienten eine Hämosiderinablagerung (Fallnr. 17, 44). Ein Kranker erblindet (Fallnr. 6).

7.3. Ohren

Pathologische Befunde der Ohren finden sich bei 3 Patienten.
Bei Fallnr. 11 sind die Ohren etwas groß aber normal geformt. Beide Trommelfelle sind extrem transparent und zeigen eine Atrophie der obersten Schicht. Fallnr. 14 leidet unter Schwerhörigkeit; das rechte Ohr eitert seit der Kindheit. Das rechte Trommelfell fehlt größtenteils, Hammer und Amboß sind fast vollständig resorbiert und in eine vernarbte Platte eingebettet. Das linke Trommelfell zeigt Narben. Beim dritten Patient findet sich auf der rechten Seite eine kongenitale Atresie des Gehörkanals und des Mittelohrs. Die linke Seite ist unauffällig (Fallnr. 22).

7.4. Knochen

Eine Knochenbeteiligung weisen 21 Patienten auf (Fallnr. 6, 8, 9, 11, 13, 14, 18, 19, 20, 22, 24, 28, 32, 33, 34, 36, 42, 43, 44, 47, 51).
Es finden sich degenerative Veränderungen in Form von lokalisierten und generalisierten Osteoporosen (Fallnr. 11,

18, 19, 20, 24, 43, 44), degenerativ-entzündlichen Veränderungen in Form von aseptischen Knochennekrosen besonders des Femurkopfes (Fallnr. 17, 18, 28, 36) aber auch multipler Knochen (Fallnr. 17). Atrophie von Hand- und Fußknochen (Fallnr. 11), pathologische Frakturen (Fallnr. 17, 20), schlanke, spitz zulaufende Endphalangen der Hände (Fallnr. 13, 20, 28, 33), besonders zarter, asthenischer Knochenbau (Fallnr. 6, 11, 22, 34, 49), im Verhältnis zur Körperlänge zu lange Extremitäten (Fallnr. 36) sowie Verkrümmungen der Wirbelsäule (Fallnr. 9, 43) werden bei den Patienten beobachtet. 6 Kranke zeigen diskrete Mißbildungen. Eine Verkleinerung der Sella turcica (Fallnr. 6, 8), rudimentäre Processus der Brustwirbelkörper (Fallnr. 9), inkompletter Verschluß des Os sacrums (Fallnr. 18), kongenitale Atresie des Gehörkanals und des Mittelohrs (Fallnr. 22) sowie Brachycephalie (Fallnr. 14) werden beschrieben. Fallnr. 14 weist eine gehemmte Entwicklung des pneumatischen Systems auf. Bei 3 Patienten finden sich Verschattungen der Nebenhöhlen (Fallnr. 32, 42, 43). Erhebliche alveoläre Knochendefekte mit Zeichen von Osteitis werden bei Fallnr. 51 beobachtet. Bei einem Patienten fällt eine ausgeprägte Überstreckbarkeit der Gelenke auf (Fallnr. 47).

3. Befunde der inneren Organe

8.1. Herz und Kreislauf

Pathologische Befunde am Herzen finden sich bei 9 Patienten (Fallnr. 6, 11, 13, 20, 25, 27, 28, 32, 44).
Bei 4 Kranken wird ein Systolikum bemerkt (Fallnr. 13, 26, 28, 32), 2 Patienten fallen durch eine Reizleitungsstörung auf. Diese besteht in einem AV-Block 1. Grades bei Fallnr. 11 und in einem beginnenden Linksschenkelblock bei Fallnr. 13. Eine Patientin fällt durch eine Sinustachykardie auf (Fallnr. 20).
Die morphologischen Abweichungen betreffen vor allem die Herzgröße. Während ein Patient ein zu kleines Herz aufweist (Fallnr. 6), zeigen 4 Patienten eine Vergrößerung des ganzen Herzens oder seiner Teile. Eine Dilatation des linken Vorhofs wird bei Fallnr. 11 beobachtet, ein insgesamt vergrößertes Herz mit Prominenz des Pulmonalisanteils bei Fallnr. 27. Bei der Autopsie findet sich bei 2 Patienten eine Hypertrophie des Myokards sowie fokale Blutungen, Hämosiderinablagerungen und kleine, verstreute, sternförmige Narben (Fallnr. 17, 44). Ein offenes Foramen ovale, leichte Hypoplasie der Aorta und ein anormales Ostium der linken Coronararterie wird bei Fallnr. 25 beobachtet.
Eine Acrocyanose findet sich bei 15 Patienten (Fallnr. 1, 3, 5, 6, 11, 18, 21, 24, 25, 34, 41, 44, 47, 48, 53). Sie kann besonders in Gesicht und Nacken ausgeprägt sein (Fallnr. 1, 12, 24), an den Extremitäten (Fallnr. 1, 5, 6, 11, 24, 25, 34, 41, 47, 48) sowie am Zungenrücken (Fallnr. 25, 44).
Die Acrocyanose kann verstärkt werden durch Kälte (Fallnr. 1) oder körperliche Anstrengung (Fallnr. 24).
Bei Fallnr. 1 und 2 werden die Fingerspitzen bei maximaler Streckung vollkommen anämisch.

8.2. Respirationstrakt

Bei 20 der 55 untersuchten Patienten läßt sich eine Infektion des Respirationstraktes nachweisen (Fallnr. 5, 6, 9, 13, 14, 17, 18, 19, 24, 25, 30, 32, 38, 41, 44, 47, 48, 52, 54, 55).
Es finden sich Pneumonien (Fallnr. 5, 6, 17, 18, 19, 25, 32, 41, 47, 52, 54), pleurale Effusionen (Fallnr. 30, 44), fibrotische Dysplasie der Lunge (Fallnr. 9), schrumpfende Infiltrate im linken Lungenunterlappen (Fallnr. 32), segmentale Fibrose der Lunge mit Leukozyteninfiltraten (Fallnr. 17 zylindrische Bronchiektasen mit chronischer Herdpneumonie, Asthma (Fallnr. 24) sowie Tuberkulose (Fallnr. 41).
Die Infektionen der Lunge sind bei 3 Patienten als unmittelbare Todesursache zu werten (Fallnr. 25, 47, 55).
Infektionen des oberen Respirationstrakts werden bei 4 Kranken beobachtet. Es finden sich Nasen- und Rachenschleimhautentzündung (Fallnr. 14), schwere, chronische Angina (Fallnr. 13, 48) sowie chronische Sinusitiden (Fallnr. 38, 48).

8.3. Gastrointestinaltrakt

Störungen des Gastrointestinaltraktes weisen 17 der 55 untersuchten Patienten auf (Fallnr. 6, 7, 9, 11, 14, 15, 20, 22, 24, 25, 30, 31, 42, 44, 49, 52, 55).
Herausragendes Symptom ist die Dysphagie, von der 11 Patienten betroffen sind (Fallnr. 6, 9, 11, 15, 20, 22, 24, 30, 31, 49, 55). Diese ist in einigen Fällen auf zirkuläre Strikturen in Höhe des Muskulus cricothyreoideus zurückzuführen (Fallnr. 6, 11, 30, 31, 49). In Höhe der Striktur finden sich häufig Membranfetzen (Fallnr. 30, 31, 49).
4 Kranke weisen Ösophagusdivertikel auf (Fallnr. 6, 14, 22, 49). Sie liegen im mittleren (Fallnr. 22, 49) bzw. im unteren Ösophagusdrittel (Fallnr. 14).
Weiter finden sich im Ösophagus punktförmige, weiße, atrophische Areale (Fallnr. 52), Varizen (Fallnr. 25), ein Karzinom im unteren Drittel (Fallnr. 15) sowie Ulcera und ei-

ne geringgradige Stenose (Fallnr. 15).
Bei 4 Patienten kann keine organische Ursache für die Dysphagie gefunden werden (Fallnr. 9, 20, 24, 55).
Weitere hervorstechende Symptome des Gastrointestinaltrakts sind oft ungeklärte abdominelle Schmerzen (Fallnr. 9, 17, 42, 44) und Blutungen (Fallnr. 6, 7, 17, 44). Ein Patient entwickelt chronische, frequente Attacken von Erbrechen und Diarrhoe und in der Folge eine Anorexie (Fallnr. 52). Ein anderer Patient verstirbt akut an der Ruptur des Colon transversum (Fallnr. 44). Bei der Autopsie findet sich eine ausgedehnte hämorrhagische Enterocolitis, die nicht von Entzündungszeichen begleitet ist.
Bei der Rektosigmoideoskopie weisen 3 Patienten pathologische Befunde auf. Ein Kranker zeigt eine Leukoplakie der Sigmaschleimhaut (Fallnr. 5), ein anderer Atrophien der Sigmaschleimhaut (Fallnr. 22). Fallnr. 42 weist eine "bröcklige" Rektumschleimhaut mit zahlreichen blutenden Punkten auf.
Bei 2 Patienten wird eine Analstenose festgestellt (Fallnr. 11, 25).

8.4. Leber

Einen pathologischen Leberbefund weisen 10 der 55 untersuchten Patienten auf (Fallnr. 7, 9, 17, 18, 19, 24, 25, 30, 42, 44).
Die häufigste Veränderung ist die mit einer leichten Fibrose vergesellschaftete Hämosiderose (Fallnr. 9, 17, 42, 44). Die Leber kann vergrößert sein (Fallnr. 24, 30), normal großsein (Fallnr. 19, 13, 17, 20, 36, 42, 44) oder atropisch sein (Fallnr. 19). Eine Leberzirrhose wird bei 2 Patienten gefunden (Fallnr. 7, 25).

8.5. Lymphatisches System und Milz

8.5.1. Lymphknoten

Vergrößerte Lymphknoten finden sich bei 4 Patienten (Fallnr. 20, 22, 32, 44). Während die Lymphknotenschwellungen

bei 3 der Patienten unspezifisch ist, zeigt Fallnr. 22 eine tuberkulöse Lymphadenitis.
Lymphknotenbiopsien werden bei 3 Patienten durchgeführt. Fallnr. 28 zeigt einige Herde von extramedullärer Hämopoese. Bei den anderen beiden Patienten fallen Hämosiderinablagerungen auf (Fallnr. 17, 44).

8.5.2. Thymus
Bei der Autopsie von 2 Patienten wird der Thymus untersucht. Er ist in beiden Fällen fast vollständig durch Fettgewebe ersetzt. Es kann kein normales Thymusgewebe gefunden werden.
Die Patienten sind zum Todeszeitpunkt beide 11 Jahre alt.

8.5.3. Milz
Eine Splenomegalie findet sich bei 12 Patienten (Fallnr. 5, 6, 7, 8, 17, 18, 19, 27, 28, 30, 42, 44).
Bei 8 Kranken wird eine Splenektomie durchgeführt (Fallnr. 5, 9, 17, 18, 19, 28, 42, 44).
Die histologischen Untersuchungen ergeben in 4 Fällen Hämosiderinablagerungen mit zum Teil vermehrtem Bindegewebe (Fallnr. 5, 17, 28, 44), in einem anderen Fall neben einer beträchtlichen Fibrose eine Stimulation der weißen Pulpa (Fallnr. 18),bei einem weiteren Patienten nur eine Kongestion (Fallnr. 42). Bei Fallnr. 19 finden sich keine histologischen Veränderungen.

8.6. Urogenitalsystem
Pathologische Befunde der Harnwege werden bei 12 Patienten beobachtet (Fallnr. 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 38, 42, 44).
Mißbildungen sind bei 6 Patienten vorhanden in Form von Strikturen und Stenosen (Fallnr. 6, 7, 9, 20, 42) bzw. in Form von zirkulären Atrophien (Fallnr. 11).
Die übrigen Befunde der Harnwege sind vielfältig: Blutungen (Fallnr. 6), chronische Pyelonephritis (Fallnr. 7), chro-

nische Nephritis (Fallnr. 38), tuberkulöse Cystitis (Fallnr. 4), leukoplakieartige Schleimhautveränderungen (Fallnr. 14) und Erosionen der Urethra (Fallnr. 3).
Bei 2 Patienten werden die Befunde bei der Autopsie erhoben. Es finden sich blaß geschwollene Nieren, Hämosiderinablagerungen im Nierenparenchym und im juxtaglomerulären Apparat (Fallnr.44) sowie eine fleckförmige Glomerulosklerose und fokale interstitielle Fibrose mit Hämosiderinablagerung (Fallnr. 17).
Das Genitale ist ebenfalls häufig in das Krankheitsgeschehen der DC mit einbezogen.
Bei 12 Patienten findet sich ein Hypogenitalismus (Fallnr. 6, 9, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 30, 32). Eine testikuläre Hypoplasie wird in 6 Fällen beobachtet (Fallnr. 6, 9, 11, 18, 30, 32). Ein unterentwickeltes äußeres Genitale fällt bei einer Kranken auf (Fallnr. 20).
Histologische Untersuchungen finden eine Verminderung der Spermiogenese; die Tubuli sind unregelmäßig und variieren im Durchmesser; einige sind nur von einer Lage weit auseinanderliegender Sertoli Zellen gesäumt; es besteht eine Leydig Zell Hyperplasie (Fallnr. 30). Bei Fallnr. 17 entspricht der histologische Befund des Hodens dem Alter eines zehnjährigen bei einem chronologischen Alter von 18 Jahren.
Angeborene Veränderungen in Form von konzentrischen Strikturen (Fallnr. 9, 20), Hypospadie (Fallnr. 13) und Phimose (Fallnr. 19) werden beobachtet.
Die bei Fallnr. 44 gesehene vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale muß auf die Therapie mit Methyltestosteron zurückgeführt werden.

8.7. Hormonproduzierende Drüsen

8.7.1. Thyreoidea

Bei einem Patienten fällt eine Vergrößerung der Schilddrüse in der Jugend auf, die mit Jod behandelt wird (Fallnr. 17). Ein anderer Patient zeigt ebenfalls eine Vergrö-

Gerung der Schilddrüse und eine Verminderung des Grundumsatzes auf 40% des Sollwerts (Fallnr. 18).

8.7.2. Parathyreoidea

Bei der Autopsie von Fallnr. 44 kann keine Parathyreoidea gefunden werden. In der Nachbarschaft des Thymus fallen zwei Knoten mit klaren, runden, uniformen Zellen auf, die dem Parathyreoideagewebe gleichen. Sie lassen sich jedoch nicht wie normale Parathyreoideazellen mit PAS- Farbstoff färben.

8.7.3. Nebenniere

Bei der Autopsie von Fallnr. 17 finden sich Hämosiderinablagerungen in der Nebenniere.

9. Neurologische Befunde

Pathologische Befunde werden bei 4 Patienten beobachtet. Fallnr. 2 zeigt eine Hyperästhesie der Fingerspitzen, die wahrscheinlich mit den abgelaufenen Nagelaffektionen in Zusammenhang gebracht weden muß.
Bei einem anderen Patienten wird kurz vor dem Tod eine Erblindung festgestellt. Dazu kommt eine Parese links sowie eine partielle Parese rechts. Der Patient kann nicht mehr sehen, gehen und wird schließlich stumm.
Fallnr. 41 weist leichte EEG-Veränderungen in Form einer unregelmäßigen Grundaktivität und diffusen ß-Wellen auf.
Bei der Autopsie von Fallnr. 44 fällt ein Schwund der Neurone im olivo-pontinen Gebiet und im Nucleus dentatus auf. Daneben werden focale Extravasate roter Blutzellen in den Subarachnoidalraum beobachtet. In der Epiphyse dominieren die eosiniphilen Zellen.

10. Psychische Befunde

Bei 10 der 55 untersuchten Patienten stellen die Untersucher einen pathologischen psychischen Befund in Form eines Intelligenzmangels fest (Fallnr. 6, 7, 8, 11, 18, 35, 41, 45, 46, 53).

Angaben zum IQ, der die Beurteilung eines Intelligenzdedefekts objektivierbar macht, find sich in 3 Fällen.
Bei Fallnr. 6 wird ohne Angabe des zugrundeliegenden Tests ein IQ von 93 genannt, bei Fallnr. 8 ein IQ von 85 im Hamgurg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) und bei Fallnr. 11 wird lediglich eine Erniedrigung des IQ für das Alter des Patienten angegeben.
Die sonst mitgeteilten Befunde lassen auf keine grobe Einschränkung der Intelligenz schließen.
Bei 11 der 55 untersuchten Patienten findet sich eine normale bis überdurchschnittliche Intelligenz (Fallnr. 3, 14, 20, 27, 28, 29, 32, 36, 40, 42, 44).

11. L a b o r u n t e r s u c h u n g e n

Der Übersicht halber sollen die Laborbefunde soweit wie möglich tabellarisch zusammengefaßt werden.

11.1. Hämatologische Befunde

Fallnr.	Hb	Hk	Erythrozyten	Leukozyten	Thrombozyten
5			↓	↓	
6			3.480.000	4.000	norm.
				6.400	
7	7	25	2.400.000	5.000	24.000
8	9,6		3.870.000	3.100	18.000
9	6	20	2.200.000	3.500	180.000
			2.800.000	4.000	
	8,5		2.600.000	10.500	
	8		2.800.000	12.000	42.000
11	12		4.100.000	7.800	
13			3.860.000	2.100	29.200
			3.890.000	1.500	6.700
			3.270.000	2.200	20.000
			3.750.000	860	14.000
			3.500.000	3.400	21.000
			4.100.000	3.300	30.400
			4.050.000	6.400	15.200
			3.270.000	5.600	12.800
			4.020.000	7.100	7.300
			4.860.000	4.000	45.000
			3.900.000	1.500	27.000
14	13,9		4.100.000	4.800	
17	9,1	32	3.000.000	5.350	75.000
18	9		3.170.000	3.000	57.000
	4,8		1.550.000	2.500	13.900
	10,5		3.240.000	2.150	0
	11,2		3.580.000	7.650	0
	11,4		3.640.000	6.350	0

Fallnr.	Hb.	Hk	Erythrozyten	Leukozyten	Thrombozyten
18	10,7		3.270.000	7.650	0
19	1,6		750.000	3.800	1.050
	7,4		2.200.000	3.950	11.100
	9,1		2.850.000	2.850	7.800
	12,2		3.900.000	2.900	26.400
	8		2.500.000	5.000	0
	10		2.850.000	7.900	0
20	5	16	1.700.000	5.200	
	7			1.100	
				1.600	106.000
21	11,2		4.200.000		
22	11,9	44	3.960.000	6.400	192.000
24	5		↓	4.900	36.000
25	16			1.100	
	18			4.900	
26	14			6.000	
27	12,6			6.000	norm.
	11,1			4.000	
28	10			4.000	17.500
				21.000	
	9,6			12.000	↓
	7,2			9.600	5.000
29	11,2			7.200	norm.
30	8,4	23	2.320.000	2.800	14.000
31	14,4			5.800	norm.
32	14,9		4.040.000	6.200	
	12,6	36	4.300.000	7.800	
34	15,5	47	5.260.000	4.200	
35	12,7	38		11.200	
36			2.580.000	2.600	100.000
38			5.060.000	6.200	225.000
39			4.700.000	6.900	
40			4.030.000	6.000	25.000
			2.510.000	3.300	28.000
41	12,8		4.320.000	4.000	

Fallnr.	Hb	Hk	Erythrozyten	Leukozyten	Thrombozyten
42	4,9	15		2.000	40.000
43					102.000
44	8,4	26			58.000
	5,2				10.000
	7				40.000
	6,8	17,5			12.000
48	13,9		2.750.000	4.000	40.000
49					80.000
51	5,9	19,3		2.000	20.500
52					norm.
53	13,3		4.100.000	4.500	
55			↓	1.000	↓

(Angaben der Zellwerte in Zellzahl pro µl, Hb-Werte in g/100ml und Hk-Werte in %)

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die von vielen Untersuchern gefundene, zum Teil drastisch erhöhte BSG kann einerseits auf die Infektionen, andererseits auf die Anämie zurückgeführt werden.

Fallnr.	BSG
7	80
8	32
9	132
18	norm.
19	
22	28
24	95
32	75
	52
	47
35	27
38	2

Fallnr.	BSG
41	4
52	30
53	20

(Angaben in mm/h)

Fallnr.	neutrophile Granulozyten	eosinophile Granulozyten	basophile Granulozyten	Lymphozyten	Monozyten	Retikulozyten
5						2,5
6	50	2		40	8	
7	20			78	2	0,7
8	52	2	0	45		2,4
9	50	2		46	9	0,5
				51		
	13	6	1	75	5	
	32	1		62	5	2,8
11	48	4	0	37		
13	39	norm.			norm.	
	50	"			"	
	27	"			"	
	34	"			"	
	57	"			"	
	42	"			"	
	62	"			"	
	56	"			"	
	55	"			"	
	51	"			"	
	60	"			"	
14	66			33	1	
17	27			63	10	4,6
18						1,2
						0
						1,8
						0
						1,2
						0
						0

Fallnr.	neutrophile Granulozyten	eosinophile Granulozyten	basophile Granulozyten	Lymphozyten	Monozyten	Retikulozyten
19						0
						5
						3,8
						0,9
						0
						1,2
20	64			34	2	1,7
22	59	7	2	29	3	0,8
24	45	4		51		1
25	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	
27	57	3		34	6	
28				70		3,7
29	67	2		16	10	
30	49	5		37	9	0,6
31				30	3	
32	68	4		25	3	
	24	3		55	2	
34	45	12	0	40	3	
35	80	4		15	1	
36	↓					
38	54	3		41	2	
39	47			26	7	
40	57	1		29	13	
41	58	1		35	6	
42	59			23	18	1
44						1,5
48	36	1		61	1	2,6
51	44			46		
53	42	6		48	4	

Morphologische Befunde des peripheren Blutausstrichs
Die Ergebnisse des Differentialblutbilds sind in der vorstehenden Tabelle zusammengefaßt.
Eine Linksverschiebung wird bei 7 Patienten beobachtet (Fallnr. 6, 9, 11, 17, 32, 42, 51). 2 Patienten zeigen eine Pelger- Huet'sche Kernanomalie (Fallnr. 38. 39).
Plasmazellen finden sich bei 4 Patienten (Fallnr. 30, 34, 44, 48).
Atypische Lymphozyten weisen 2 Kranke auf.(Fallnr. 9, 28).
Bei Fallnr. 28 findet sich ein Anstieg der leukozytoiden Lymphozyten auf 20% der Lymphozyten.
Zeichen einer Störung der Knochenmarksschranke ist das Vorkommen von hämatopoetischen Vorstufen im peripheren Blutausstrich. Es finden sich Erythroblasten (Fallnr. 9), Myelozyten (Fallnr. 5, 9, 32), Metamyelozyten (Fallnr. 5) sowie Megakaryozyten (Fallnr. 28).

Morphologische Befunde der Erythrozyten
Anisozytose (Fallnr. 9, 17, 28, 29, 30, 42), Mikrozytose (Fallnr. 25, 29), Makrozytose (Fallnr. 9, 29, 42, 43), Poikilozytose (Fallnr. 9, 28, 42), Hypochromasie (Fallnr. 9, 17, 25, 29, 42) und Polychromasie sind Zeichen der Anämie.
Bei Fallnr. 24 fällt eine Sphärozytose auf, die auf die häufigen Bluttransfusionen zurückzuführen ist. Sie wird nach Transfusion größerer Blutmengen häufig beobachtet.
Targetzellen finden sich in einem Fall (Fallnr. 9). Diese sind mit großer Wahr cheinlichkeit auf die bei dem Patienten durchgeführte Splenektomie zurückzuführen.
Eine bei Fallnr. 20 durchgeführte Sichelzellpräparation bleibt negativ.

Osmotische Resistenz der Erythrozyten
Untersuchungen der osmotischen Erythrozytenresistenz sind ohne pathologische Ergebnisse (Fallnr. 7, 20, 30, 42).

Besondere Erythrozytenbefunde
Bei der Untersuchung des Porphyringehates der Erythrozyten findet sich bei Fallnr. 8 ein Normalwert. Eine Verminderung der Erythrozytenpyruvatkinase wird bei Fallnr. 42 beobachtet. Einen normalen Folat- und Vitamin B Spiegel der Erythrozyten weist Patient 44 auf.

Untersuchungen des Eisenstoffwechsls
Eine Erhöhung der Serumeisenwerte findet sich bei 8 Patienten (Fallnr. 7, 8, 9, 17, 18, 19, 30), normale Serumeisenwerte bei 3 Kranken (Fallnr. 42, 45, 46) und erniedrigte Serumeisenwerte Bei 3 Patienten (Fallnr. 14, 28, 33).

Bei Fallnr. 17 ist die Plasmahalbwertzeit von transferringebundenem Eisen verlängert. Die Halbwertszeit von ^{51}Cr beladenen Erythrozyten ist vermindert.
Bei 2 Patienten findet sich ein verminderter Eisenumsatz der Erythrozyten, eine Verzögerte Eisen-Clearance des Plasmas sowie ein erniedrigter Plasmaeisenturnover (Fallnr. 30, 42). Bei Fallnr. 42 wird eine verzögerte Aufnahme des Eisens in das Knochenmark beobachtet. Die Freisetzung aus dem Mark ist abnorm langsam. Die Aufnahme in Leber, Milz und Tibia ist nicht gesteigert, dagegen findet sich eine vermehrte Aufnahme in den Femur, was eine hämatopoetische Aktivität in diesem Gebiet vermuten läßt. Die Milzsequestration ist unauffällig. Die Erythrozytenhalbwert zeit ist stark verkürzt.

Knochenmark
Verschiedene Knochenmarkproben können ganz unterschiedliche Bilder liefern. So finden sich z. B. bei Fallnr. 17 in fünf Knochenmarkproben vollkommen unterschiedliche, insgesamt wenig extreme Zustände. Erst die Autopsie offenbart das ganze Ausmaß der Knochenbeteiligung. Das gesamte Mark zeigt eine starke Reduzierung der zellulären Elemente; lediglich einige kleine Inseln mit hämatopoetischen Zellen sind erhalten.

Der oft beobachtete Widerspruch beim Vergleich mehrerer Proben läßt sich durch den herdförmigen Charakter der Veränderungen und durch deren Ausbreitung im Verlauf der Krankheit erklären (Fallnr. 17, 19, 42). Das Nebeneinander von verschiedenen Knochenmarkbefunden fällt auch bei Fallnr. 22 und 44 auf.

Häufig findet sich hypoplastisches, durch Fett und Fibrose verändertes Knochenmark (Fallnr. 7, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 22, 30, 34, 36, 42, 44, 51, 55). Im Gegensatz dazu wird bei 6 Patienten ein hyperzelluläres Knochenmark beobachtet (Fallnr. 17, 18, 24, 27, 28, 29).

Veränderungen der Zellelemente betreffen die thrombo-, erythro- und granulopoetische Reihe.

Die Megakaryozyten werden als stark vermindert bis fehlend beschrieben (Fallnr. 9, 13, 17, 18, 19, 22, 24, 28, 30, 36, 40, 44, 51). Eine normale Zahl an Megakaryozyten wird bei 3 Patienten beobachtet (Fallnr. 27, 29, 34).

Das Verhältnis von Erythro- zu Granulopoese ist bei 5 Patienten verändert (Fallnr. 27, 28, 29, 42, 51). Die Granulopoese ist in allen Fällen relativ vermindert.

Die Erythropoese ist häufig pathologisch verändert. Es finden sich eine normoblastische Erythropoese (Fallnr. 17, 27, 28, 29, 34, 40), eine leichte Hyperplasie der erythropoetischen Reihe (Fallnr. 9, 13, 17), normo- bis makroblastische Erythropoese bei erhaltener Reifung (Fallnr. 18) sowie eine Verminderung der erythropoetischen Elemente (Fallnr. 7, 17, 19, 30, 42, 44).

Die Myelopoese kann in verschiedener Art und Ausmaß verändert sein. Die Befunde sind vielfältig: Vorherrschen von Metamyelozyten bei Erhaltensein sämtlicher Elemente der leukozytären Reihe (Fallnr. 34), unauffällige Myeloblasten (Fallnr. 40), Linksverschiebung der Myelopoese (Fallnr.9), Hypoplasie der granulopoetischen Reihe (Fallnr. 13, 18), Verminderung der leukopoetischen Elemente (Fallnr. 19), Verminderung bis Fehlen der myeloischen Zellen (Fallnr. 17, 44), Atypien der Vorläufer der weißen Blutzellen (Fallnr. 7), Anstieg der Promyelozyten und Myelozyten (Fallnr. 42) sowie megaloblastische Reifung der Zellen (Fallnr. 42, 51).

Daneben wird ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten beobachtet (Fallnr. 27, 28) sowie eine leichte Plasmozytose (Fallnr. 17, 28, 49, 51), ein Anstieg der Mastzellen (Fallnr. 17, 18, 25), eine Vermehrung der Lymphozyten (Fallnr. 6, 9, 22, 27, 28) und eine Monozytose (Fallnr. 9). Bei einem Patienten finden sich bei der Autopsie Hämosiderinablagerungen im Knochenmark (Fallnr. 17).

Hämostasesystem

Das klinische Symptom der Blutungsneigung findet sich bei 17 der 55 untersuchten Fälle (Fallnr. 2, 6, 8, 9, 13, 18, 19, 24, 27, 28, 36, 40, 42, 44, 48, 51, 52). Untersuchungen der Blutgerinnung zeigen nur in wenigen Fällen eine Verlängerung der Gerinnungszeit (Fallnr. 18, 19) oder der Blutungszeit (Fallnr. 8, 24, 30). Die thromboplastische Funktion der Plättchen ist bei einem Patienten auf 40% gesunken (Fallnr. 30). Der Prothrombinwert nach Quick ist bei 3 Kranken leicht erniedrigt (Fallnr. 9, 20, 30). Auffällig dagegen ist die drastische Verminderung der Thrombozyten, die bei 12 der Patienten die Blutungsneigung erklärt (Fallnr. 7, 8, 9, 11, 13, 17, 18, 19, 24, 28, 30, 40, 42, 44, 48, 49, 51, 55).
Die verschiedenen Manifestationsformen der Blutungsneigung sind Epistaxis (Fallnr. 13, 17, 18, 28, 36, 51), Hämatome (Fallnr. 9, 27, 28, 40, 42, 48), intestinale Blutungen (Fallnr. 17, 40, 44, 51) sowie Petechien, Ekchymosen und Sugillationen (Fallnr. 13, 18, 28, 42, 44).
Daneben finden sich stecknadelkopfgroße Blutungen am harten Gaumen (Fallnr. 2), verstärkte Blutungsneigung von Gelegenheitswunden (Fallnr. 8), konjunktivale Hämorrhagien (Fallnr. 18), vaginale Blutungen nach körperlicher Belastung (Fallnr. 24), eine retroplazentare Blutung (Fallnr. 36) sowie eine Hämaturie (Fallnr. 6).

Blutgruppenserologie

Die Angaben zur Blutgruppe sind spärlich und nicht signifikant. Sie werden in der folgenden Tabelle widergegeben.

Fallnr.	Blutgruppe
7	A Rh^-
9	O Rh^+
10	O Rh^-
26	O Rh^+
28	B Rh^-
44	A

11.2. Serumelektrolyte

Fallnr.	Na	K	Ca	Cl	P
7	141	4		102	
8		5			
9	136	2,85	9,6	83,7	3,08
14	142	4,2	11,5	100	2,6
17	norm.		norm.	norm.	norm.
20			9,8		2,9
21			11,5		3,5
30	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
32	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
42	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
53			10		
51	132	4,2		94	

(Die Angaben für Natrium, Kalium und Chlor sind in mval/l, die Angaben für Calcium und Phosphat in mg/100ml.)

Die bei Fallnr. 33 angegebenen Werte von 100mg Ca/100ml und 62mg P/100ml liegen um eine Zehnerpotenz über den Normalwerten; es ist nicht auszuschließen, daß es sich um einen Druckfehler in der Veröffentlichung handelt.

11.3. Serumeiweiß

Die Werte von Gesamteiweiß und Serumelektrophorese sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Fallnr.	Gesamt-Eiweiß	Albumin	Alpha 1 Globulin	Alpha 2 Globulin	Beta Globulin	Gamma Globulin
7	6,7	56,4				
9	7	80,7				
14	7,1	50,1	4,1	13,2	13,2	19,4
17	norm.	norm.				
18	↓					↑
19	↓					↑
20	6,2	40,8				
21	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
23	↓					
28	7,6	68,9	2,5	6,9	9,5	15,0
32	6,46					
33		44,8	5	9,4	13,8	27,0
35	6,96					
36				↑		
44	6,5	77,0				
52		↓		18,0		29,0
53	7,78	60,1	3,85	6,8	8,8	19,5

(Die Angaben des Gesamt-Eiweiß erfolgen in g/100ml, die Angaben der Albumine und Globuline in % des Gesamt-Eiweiß.)

Fallnr. 30 weist in der Elektrophorese einen Beta-Gamma Schleier bei sonst normalen Werten auf.

Die Ergebnisse der Immunelektrophorese sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Fallnr.	Ig G	Ig M	Ig A
36	↑↑	↑	↑
37	↑↑	↑	↑
42	↑↑	norm.	↓
43	↑↑		
44	norm.	↓	↓
45	norm.	norm.	norm.
46	norm.	norm.	norm.
50	norm.	norm.	norm.
51	norm.	norm.	norm.
53	↑↑	norm.	norm.

Hämoglobinelektrophorese

Erhöte Werte von Hb F finden sich bei 3 Patienten (Fallnr. 17, 43, 44). Die Werte liegen mit 5,6%, 2,5% und 3,7% erheblich über der Normgrenze.

Bei 2 Patienten wird eine Erhöhung des alkaliresistenten Hb beobachet (Fallnr. 9, 42).

Antikörperbestimmungen

Bei einer Patientin ist das C-reaktive Protein stark erhöht (Fallnr. 20).

Zwie Brüder zeigen thyreoidale Antikörper (Fallnr. 42,43).

11.4. Leberwerte

Der Bromthaleintest ist bei 4 Patienten pathologisch (Fallnr. 7, 9, 28, 30).

Die Bilirubinwerte sind bei 4 Patienten leicht erhöht (Fallnr. 14, 17, 28, 30).

Die GOT ist bei 2 Patienten erhöht (Fallnr. 17, 33), die alkalische Phosphatase bei einem weiteren (Fallnr. 28).

11.5. Serumlipide

Eine Erhöhung des Serumcholesterins findet sich in 2 Fällen (Fallnr. 7, 11).

Bei Fallnr. 52 fällt ein Fehlen der Chylomikronen auf sowie eine Verbreiterung der Beta-Bande in der Lipoidelektrophorese. Die Prae-Beta-Lipoproteinbande stellt sich nur schwach dar, während die Alpha-Bande normal ausgebildet ist.

11.6. Urinuntersuchungen

Die Urinuntersuchungen zeigen in der Regel keine pathologischen Ergebnisse (Fallnr. 1, 2, 6, 7, 8, 9, 17, 20, 21, 23, 26, 27, 28, 30, 32, 34, 35, 39, 42, 52, 53). Erhöhte Urobilinogenwerte finden sich bei 2 Patienten (Fallnr. 28, 41).

Bei der Untersuchung der Aminosäureausscheidung im Harn findet sich bei einem Patienten nur Glycin in meßbaren Mengen. Eine signifikante Menge Taurin ist zwar vorhanden wird aber nicht quantifiziert. Es lassen sich kleine Mengen von Phosphoserin und Phosphoäthanolamin sowie Spuren von Threonin, Serin, Methionin, Leucin und Isoleucin nachweisen. Phenylalanin und Thyrosin sind nicht vorhanden.(Fallnr. 22).

Eine leichte Albuminurie wird bei 2 Patienten beobachtet (Fallnr. 13, 22). Fallnr. 22 weist zusätzlich eine leichte Leukozyturie auf.

11.7. Stuhluntersuchungen

Bei einem Patienten ist die Untersuchung auf occultes Blut positiv (Fallnr. 25), während sie bei 3 Patienten negativ ist (Fallnr. 9, 20, 42).

Ergebnisse, die auf eine Malabsorption oder Maldigestion schließen lassen finden sich bei Fallnr. 33. Die Stuhluntersuchungen zeigen einige nicht verdaute Muskelfasern, Cellulose und Heferückstände. Bei einem anderen Patienten fällt der Stuhl durch sein fettiges Aussehen und durch einen fauligen Geruch auf. Die Stuhlfett- und Fettsäurekonzentration ist normal. Auf eine Störung der Resorption weist jedoch ein pathologischer Xylose-Belastungstest und ein Laktasemangel hin (Fallnr. 42).

11. 8. Schilddrüsendiagnostik

Die Grundumsatzwerte sind in 2 Fällen erniedrigt (Fallnr. 17, 18), in 2 Fällen normal (Fallnr. 6, 7) und in 3 Fällen erhöht (Fallnr. 9, 11, 14).
Die PBJ-Werte sind in allen untersuchten Fällen normal (Fallnr. 14, 17, 30, 42).
Bei Fallnr. 42 ist die ^{131}Radiojodaufnahme und die Scanneruntersuchung ebenfalls unauffällig.

11.9. Steroidhormonbestimmung

Die 17-Ketosteroide im Urin sind bei 2 Patienten erhöht (Fallnr. 7, 32), bei 6 Patienten normal (Fallnr. 9, 11, 13, 14, 32, 42) und bei 2 Patienten erniedrigt (Fallnr. 6, 30).
Bei Fallnr. 30 sind die ketogenen Steroide ebenfalls erniedrigt. Fallnr. 32 weist eine Erhöhung der Hydroxyketosteroidwerte auf.
Funktionsteste der Nebennierenrinde wie Thorn-Test und ACTH-Test liefern normale Ergebnisse (Fallnr. 8, 13, 32, 42).
Bei Fallnr. 42 fällt ein erhöhter FSH-Spiegel auf, während der Urinäthiocholanolspiegel nicht meßbar erniedrigt ist.

11.10 Blutzuckerwerte

Die Blutzuckerwerte sind bei 7 Patienten normal (Fallnr. 7, 9, 11, 22, 23, 32, 35) und bei 4 Patienten leicht erhöht (Fallnr. 6, 14, 33, 51). Wegen Fehlen von Angaben über die näheren Umstände der Glucosebestimmung können diese Werte nicht als sicher pathologisch gewertet werden.
Die bei Fallnr. 9 und 14 durchgeführten Glucosetoleranzteste können wegen fehlender Methodenangabe und Zeitzuordnung der Werte nicht bewertet werden.
Die Glucosebelastung bei Fallnr. 13 ist normal, die bei Fallnr. 42 pathologisch.

11.11 Vitamine

Bei Fallnr. 6 findet sich ein normaler Gesamt-Karotin und Vitamin A Spiegel.

Bei 2 Patienten ist der Serumfolatspiegel erniedrigt (Fallnr. 42, 44).

Bei Fallnr. 43 findet sich ein erniedrigter Vitamin B Spiegel.

12. Therapie und Prognose

Eine nachhaltige Beeinflussung der Hauterscheinungen (Fallnr. 13), der Nagelveränderungen (Fallnr. 38) und der Leukoplakien (Fallnr. 32) ist nicht möglich.
Eine vorübergehende Besserung der Leukoplakien, bullösen Läsionen und sonstigen Hautveränderungen wird bei einem Patienten nach Injektion von Testosteronpropionat gesehen (Fallnr. 6). Die Androgendosis beträgt anfänglich 10mg 3 mal wöchentlich und wird bei Besserung auf 25mg 2 mal täglich gesteigert. Nach insgesamt 330mg Testosteronpropionat ist die Mundschleimhaut zur Hauptsache glatt und frei von Leukoplakien. Nach Absetzen der Therapie kommt es nach drei Monaten zu einer partiellen Wiederkehr der Läsionen. Die Leukoplakien sprechen immer weniger auf die Therapie mit Testosteron an und zeigen sich ebenfalls resistent gegen Thiaminhydrochlorid, Bierhefe, Cortalex^{R}, Vitamin C, Na- Paraaminobenzoat, Vitamin A, Penicillin und Chlortetracyclin. Nach der Entfernung mit dem Elektrocouter kommen sie in noch stärkerem Ausmaß wieder; auch die versuchsweise Behandlung mit Podophyllin Salbe, Thorium X, Grenzstrahlen und Röntgenstrahlen bleibt ohne Erfolg.
Bei Fallnr. 40 wird von einer vorübergehenden Beeinflussung der Leukoplakien durch Soluprednison berichtet.
Die intensiven Behandlungsversuche zielen in den übrigen Fällen hauptsächlich auf die lebensbedrohliche Pancytopenie, ohne daß jedoch eins der angewandten Mittel einen nachhaltigen Erfolg zeigen würde.
Bei der Entdeckung der Anämie wird oft ein vergeblicher Therapieversuch mit Eisen unternommen (Fallnr. 6, 9, 17, 18, 24, 55).
Ein Patient erhält Infusionen mit 0,8g pulverisiertem Eisen ohne irgendeine Änderung in den Hb-Werten oder den Retikulozytenwerten.
Des weiteren werden Gaben von Karottensaft (Fallnr. 24), Leberextrakten (Fallnr. 6, 9, 18, 20), Folsäure (Fallnr.

17, 18, 42, 44), Vitamin B-Komplex (Fallnr. 42, 48) und Vitamin C (Fallnr. 42) versucht.
Corticosteroide wie Prednison und Dexamethason oder Sexualsteroide wie Test steron und abgeleitete Anabolika bewirken ebenfalls keine dauerhafte Änderung der Anämie (Fallnr. 6, 7, 9, 13, 17, 22, 30, 40, 42, 44). Bei Fallnr. 36 und 49 werden keine Angaben über die Wirksamkeit der Corticosteroidtherapie gemacht. Eine vorübergehende günstige Beeinflussung des Blutbilds wird bei 6 Patienten gesehen (Fallnr. 6, 17, 20, 40, 42, 44).
Bei Fallnr. 20 zwingen starke cushingoide Nebenwirkungen zum langsamen Absetzen der Therapie, woraufhin sich die ernsthafte Pancytopenie alsbald wieder einstellt. Obwohl sich das Blutbild nach erneuter Gabe von Cortison und Bluttransfusionen wieder verbessert muß Cortison erneut abgesetzt werden. Auch bei Fallnr. 17 werden cushingoide Nebenwirkungen beobachtet.
Bei 6 Patienten wird eine Splenektomie durchgeführt (Fallnr. 7, 9, 18, 19, 28, 42). Bei einem Patienten kommt es nach Überstehen der postoperativen Komplikationen zu einem allmählichen Anstieg der Thrombozytenzahlen (Fallnr. 28). Fallnr. 42 zeigt ebenfalls eine wenn auch nur vorübergehende Besserung, während bei Fallnr. 18 das Persistieren der Panzytopenie hervorgehoben wird.
Wegen des Versagens der übrigen Pharmaka und der Akuität der Krankheitsbilder erhalten viele Patienten Bluttransfusionen (Fallnr. 5, 7, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 24, 28, 30, 40, 42, 44). Die Transfusionen wirken rein symptomatisch; ihr Erfolg hält nicht lange an.
Einige Patienten erhalten zusätzlich Thrombozytenaufschwemmungen transfundiert.
Bei Fallnr. 5 wird darauf hingewiesen, daß es extreme Schwierigkeiten bereitet, Blut des Patienten in der Kreuzprobe ohne Koagulation mit dem Spenderblut zu mischen.
Die aufgrund der Panmyelophtise häufigen Infektionen wer-

den mit Antibiotika aller Art zum Teil erfolgreich behandelt.
Die Behandlung der Malignome erfolgt symptomatisch mit Bestrahlung und Cytostatika.(Fallnr. 15, 20, 31, 54).
Die Sondierung der Tränenwege bei deren Verschluß bleibt ohne nachhaltigen Erfolg (Fallnr. 6, 13, 40, 49).
Besondere Therapie in Einzelfällen:
Anlage einer portocavalen Anastomose zur Reduktion des portocavalen Drucks wird bei Fallnr. 7 durchgeführt. Dadurch werden die Ösophagusvarizen zum Verschwinden gebracht.
Ein Patient erhält Calcium Salze und Thyreoidea Präparate (Fallnr. 9).
Bei Fallnr. 11 wird eine Besserung der Symptome nach Dihydroxyquingabe gesehen.
Fallnr. 17 erhält ein Jahr lang während der Adoleszenz Iod.
Bei Fallnr. 42 bewirkt eine Gluten-freie-Diät ein Sistieren der Durchfälle.
Die Resektion eines Lungenunterlappens wird bei Fallnr. 47 wegen chronischer [illegible] durchgeführt.

[illegible]

Um eine Aussage über die Prognose machen zu können, muß man die Angaben über den Allgemeinzustand der Patienten und den Krankheitsverlauf berücksichtigen.
17 Patienten sind in ausgezeichnetem bis ausreichendem Allgemeinzustand (Fallnr. 3, 8, 12, 14, 17, 18, 19, 21, 26, 27, 28, 29, 35, 40, 41, 53) 12 Kranke in reduziertem Allgemeinzustand (Fallnr. 6, 9, 11, 13, 20, 31, 32, 47, 48, 51, 52, 55). Bei Fallnr. 17 verschlechtert sich der Allgemeinzustand stark im Verlauf der Krankheit.
Bei Fallnr. 51 fällt ein Gewichtsverlust von 4,5 kg während der letzten zwei Jahre vor Konsultation auf. Die Extremitäten zeigen bei dem Patienten ausgeprägte Zeichen der Atrophie und Verminderung der motorischen Kraft.

Bei Fallnr. 6 kommt es zwei Wochen vor Krankenhauseinweisung zu einem rapiden Gewichtsverlust von 5 kg.
Eine Verminderung der Libido findet sich bei Fallnr. 30.
Bei Fallnr. 32 besteht ein schweres allgemeines Krankheitsgefühl.
In der folgenden Tabelle sind Gewicht und Größe der Patienten zusammengestellt.

Fallnr.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Alter (Jahre)
6	51,7	173	25
9	50	165	25
11	↓		18
14	↓		21
17	47	147	10
20	↓		31
21	norm.		18
26	norm.		39
27	51,3	176	16
28	56,7	169,3	14
29	32,7	140	9
32	29,5	147	12
35	norm.		36
41	59	163	24
42	45	157	21
51	26,5		15
52	↓		11

Auch bei gutem Allgemeinzustand kann sich das bis dahin kompensierte Krankheitsbild fudroyant ändern.
Eine maligne Entartung findet sich bei 6 Patienten (Fallnr. 5, 6, 20, 31, 55). Die Malignome erntwickeln sich zum Teil aus Leukoplakien (Fallnr. 20, 31, 54); bei ihnen handelt es sich um gut bis mäßig differenzierte Stachelzellkarzinome.
Ein Patient erkrankt an einem Karzinom des Nasopharynx mit Ausbreitung in das Os sphenoidale, die Sella turcica

und den Nacken. Fallnr. 6 entwickelt drei primäre Malignome, von denen eins ein Adenokarzinom des Rektums ist.

An den Folgen der Knochenmarkinsuffizienz sterben 8 Patienten (Fallnr. 7, 9, 17, 25, 42, 44, 47, 55).
Da sich die Verläufe bei den einzelnen Fällen unterscheiden sollen sie im Folgenden kurz aufgeführt werden.

Fallnr. 7 -bis zum 28. Lebensjahr bleibt der Patient frei von Allgemeinsymptomen. Dann kommt es plötzlich zu Bewußtlosigkeit, Bluterbrechen, Teerstühlen, progressiver Änämie, Fieberschüben. Mit 32 Jahren starke Schmerzen im Epigastrium, die in die Brust ausstrahlen. Fünf Monate später plötzlich starke, stechende Schmerzen in der linken Brustseite. Zwei Monate später Diarrhoe mit 15 Stuhlentleerungen pro die. Die körperliche Untersuchung bleibt bis auf eine auffallende Blässe negativ. Zwei Monate später plötzlich Schüttelfrost, Fieber, Bewußtlosigkeit und Tod innerhalb von Stunden.

Fallnr. 9 -der Patient wird zunehmend schwächer, zeigt erxtreme Ermüdbarkeit, Anorexie und Dyspn bei körperlicher Belastung. Ein Monat nach Splenektomie verschlechtert sich der Zustand erneut nach vorübergehender Besserung. Sechs Monate später blutiges Sputum, Fieberschübe, Depression. Plötzlicher Tod.

Fallnr. 17 -wiederholte Episoden von abdominellen Schmerzen, Melaena, Epistaxis, Fieberspitzen und Brustschmerzen. Tod.

Fallnr. 25 -Schüttelfrost, Fieber und Schmerzen im unteren Thorax. Tod.

Fallnr. 42 -schwere Anämie, ungeklärte abdominelle Schmerzen, rektale Blutungen, Diarrhoe, Fieber. Kopfschmerzen, Hämatemesis. Schock. Tod.

Fallnr. 42 -"abdominelle Katastrophe". Pseudomembranöse Enterocolitis mit Ruptur des Colon transversum

Fallnr. 47 -chronische Pneumonie. Nach Resektion des linken Lungenunterlappens und eines Subsegments der Lingula erneut schwere Bronchitis und Herdpneumonie. Tod unter schwerster Zyanose.

Fallnr. 55 -remittierende Fieberschübe. Pneumonie. Tod.

Das durchschnittliche Todesalter der 13 Patienten beträgt 27,7 Jahre. Da das Durchschnittsalter aller an DC Erkrankten 20,8 Jahre beträgt und der älteste Patient 47 Jahre alt ist (Fallnr. 45) ist die Prognose äußerst schlecht.

13. Diskussion

13.1. Ätiologie und Pathogenese

Bei der Dyskeratosis Congenita handelt es sich um ein autosomal rezessives Erbleiden. Die Krankheit ist sehr selten; von 1910 bis 1974/75 sind nur 55 Fälle in der Weltliteratur beschrieben. Es ist jedoch möglich, daß aus Unkenntnis dieses seltenen Krankheitsbildes die Diagnose häufig nicht gestellt werden konnte. Die Fälle von DC treten sporadisch auf. In einigen Familien finden sich jedoch zwei oder mehr Kranke.

Die Patienten sind in aller Regel bei der Geburt erscheinungsfrei. Ausnahmen bilden nur 3 Patienten (Fallnr. 11, 24, 28). Die Krankheitszeichen entwickeln sich zumeist in der Kindheit und frühen Adoleszenz ohne zunächst von wesentlichen subjektiven Beeiträchtigungen begleitet zu sein. Im frühen Erwachsenenalter, etwa zwischen 16 und 26 Jahren, kommt es gehäuft zu Krankheitserscheinungen durch eine progrediente Panzytopenie. Diese läßt sich im weiteren Krankheitsverlauf nur unwesentlich therapeutisch beeinflussen.

Die Pathomechanismen, die zu den diversen Krankheitszeichen führen, sind heute noch nicht zu klären.

Im wesentlichen stehen Symptome der Haut, Schleimhaut und Nägel den Symptomen der Panzytopenie gegenüber. Auf welchen ursächlichen Faktor beide Symptomengruppen zurückzuführen sind, ist nicht bekannt.

Bei der DC handelt es sich, wie oben bereits erwähnt, um ein autosomal rezessives Erbleiden. Die Chromosomenanalysen ergeben kein einheitliches pathologisches Ergebnis. Theoretisch ist davon auszugehen das der Defekt auf der Ebene der Gene zu suchen ist. Da ein Gen die Bildung eines Enzyms oder Proteins veranlaßt, könnten die verschiedenen Symptome der DC letztlich auf einem Enzymdefekt beruhen. Bei weiteren Krankheitsfällen sollte daher die Suche nach einem Enzymdefekt im Vordergrund

stehen.
Beachtung finden muß die Tatsache, daß die schweren Krankheitszeichen erst relativ spät auftreten. Vor dieser Zeit verläuft die Krankheit ohne wesentliche Beeinträchtigung der normalen Körperfunktionen. So ist die körperliche und geistige Entwicklung im allgemeinen nicht eingeschränkt.
Die auffällige Bevorzugung des männlichen Geschlechts hat oft zu der Annahme geführt, daß der Gendefekt auf einem X-Chromosom zu lokalisieren sei. Durch die eindeutige Erkrankung von Frauen, deren Väter nicht betroffen sind, muß diese Möglichkeit als ausgeschlossen gelten.

13.2. Diagnose und Differentialdiagnose

Bei der Dyskeratosis Congenita handelt es sich um ein Syndrom. Es liegen mehrere Symptome vor, deren gemeinsames Auftreten bis heute nicht durch einen Pathomechanismus zu erklären ist. Daher sind wir bei der Diagnosestellung auf das Vorliegen von sicheren Zeichen und deren charakteristische Kombination angewiesen.
In der folgenden Tabelle sind die Symptome der DC nach ihrem prozentualen Vorkommen geordnet.

Befund	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Pigmentatio retikularis	55	100,0%
Onychodystrophie	53	96,3%
Leukoplakie	49	89,0%
Anämie	29	52,7%
Obliteration der Tränenwege	26	47,2%
Hyperhidrosis plantopalmaris	26	47,2%
Zahnbeteiligung	23	41,8%
Knochenbeteiligung	21	38,1%

Befund	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Knochenmarkbeteiligung	20	36,3%
Haarbeteiligung	19	34,5%
entzündliche Augenbeteiligung	18	32,7
Beteiligung des Respirationstakts	18	32,7%
Blutungsneigung	17	30,9%
Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	17	30,9%
Splenomegalie	11	20,0%
Leberbeteiligung	11	20,0%
Dysphagie	11	20,0%
Hypogenitalismus	10	18,1%
Intelligenzminderung	10	18,8%
Herz-Kreislauf-Beteiligung	9	16,3%
Maligne Entartung	6	10,9%

In dieser Befundliste stehen drei Symptome mit Abstand an der Spitze: Pigmentatio retikularis, Onychodystrophie und Leukoplakie. Jedes dieser Symptome allein kann auch bei vielen anderen Hautkrankheiten beobachtet werden; durch die Kombination aller drei Zeichen ergibt sich die Trias der Kardinalsymptome der Dyskeratosis Congenita.
In die Diagnosestellung kann auch ein anderes Kriterium der Krankheit mit eingehen: bei der Dyskeratosis Congenita handelt es sich um ein autosomal rezessives Leiden. Nach LENZ haben Symptome, die bei Verwandten eines an rezessiven Erbleiden Erkrankten gefunden werden, fast gleichrangige Bedeutung wie Befunde, die vom Patienten selber stammen.
Die Diagnose Dyskeratosis Congenita sollte daher nur gestellt werden, wenn alle drei Kardinalsymtome bei einem Patienten gefunden werden oder wenn sich bei Mitgliedern

einer Familie alle drei Symptome nachweisen lassen. Aus dieser Forderung folgt, daß Abortivformen, wie man sie bei Familienmitgliedern der DC-Kranken findet, in sonst gesunden Familien nicht als Dyskeratosis Congenita erkannt werden können.
In der Weltliteratur sind 15 Fälle beschrieben, die die Abgrenzung zur Dyskeratosis Congenita schwierig machen. Diese Fälle werden in einer Tabelle zusammengefaßt und anschließend kurz im einzelnen besprochen.

Fallnr.	Autor	Jahreszahl
1	WENDE, G.W., H.H. BAUKUS	1919
2	SCHÄFER, E.	1925
3+ 4	SORSBY, A., J.A. FRAZER ROBERTS, R.T. BRAIN	1937
5- 7	MOON-ADAMS, D., M.G.H. SLATKIN	1955
8+ 9	KITAMURA, K., T. HIRAKO	1955
10+11	GREITHER, A.	1957
12	MC DONALD, R., B. GOLDSCHMIDT	1960
13	JAKOBS, P.H., T.A. TROMOVICH	1962
14	BUREAU, M.Y., H. BARRIERE, P. LITOUX, B. BUREAU	1967
15	RESEGOTTI, L., V.E. INFELISE, G.F. DEGANI	1974

Fallnr.	Alter	Geschlecht	familiäres Vorkommen	erste Symptome	Pigmentatio retikularis	Leukoplakie	Onychodystrophie
1	10	w	+	1	+		-
2	12	m	-	Geburt		+	
3	50	w	+	14	+	(-)	(+)
4	45	w	+	6	+		+
5	29	w	+	Geburt	+	-	+
6	28	w	+	Geburt	+		
7	15	w		1			+
8	32	w	-	1	+		
9	14	m	-	10	+		+
10		m	+		+	+	
11		m	+		+	+	
12	6	m					+
13		m			+	+	+
14	3M				+	+	-
15	26	m		15	+		+

(Die Angaben in den Spalten Alter und erste Symptome sind bei alleiniger Zahlenangabe in Jahren. M= Monate)

Kurze Einzeldarstellung der in der vorstehenden Tabelle aufgelisteten Fälle:

WENDE und BAUKUS erwähnen 1919 zwei Patienten, ein Mädchen und dessen jüngeren Bruder. Beide zeigen Pigmentstörungen, die bei Sonnenbestrahlung an Intensität abnehmen. Es finden sich keine Onychodystrophien und Leukoplakien. Die Symptomatik ist somit für die Dyskeratosis Congenita uncharakteristisch.

SCHÄFER stellt 1925 einen 12jährigen Jungen vor, bei dessen Geburt dicke, schmale Nägel und eine heisere Stimme auffallen. Jetzt zeigt der Junge follikuläre Keratosen; die Nägel bieten das Bild einer Paronychie; an der Mundschleimhaut findet sich eine Leukokeratose. Es besteht zusätzlich eine Katarakt. Weiter fallen eine Doppelmißbildung der mittleren Schneidezähne, ein unvollständiger Deszensus der Hoden und eine Hyperhidrosis planto-palmaris auf. Da die Hautveränderungen untypisch für die Dyskeratosis Congenita sind und keine Onychodystrophie beobachtet wird, kann der Fall nicht als Dyskeratosis Congenita diagnostiziert werden.

SORSBY stellt 1937 zwei Schwestern vor. Die erste zeigt Blasen, Ulcera, Atrophie der Gesichtshaut und der Haut der Hände. An der Lippe zeigen sich opaline Flecken von Atrophie. Die Haut des Integuments weist eine retikuläre Pigmentierung auf. Die Fußsohlen sind hyperkeratotisch. Die Labia majora sind atrophisch, die Labia minora ganz verschwunden. Die Pubesbehaarung ist spärlich, die Achselbehaarung fehlt. Es findet sich eine Kontraktur der Vaginalöffnung sowie eine perianale Fissur. Die Genital- und Analregion ist braun verfärbt. Der Visus ist stark eingeschränkt. Es besteht eine Schrumpfung der Konjunktiva. Der Sulcus gingivo-buccalis ist obliteriert. Die zweite Schwester zeigt eine Poikilodermie , eine retikuläre Pigmentierung, Atrophie der Haut der Hände, eine Schwimmhaut zwischen den Fingern und Onychodystrophie. An den Lippen

sieht man weiße, atrophische Gebiete. Weiter fallen ein Mikrostoma und eine Obliteration des Sulcus gingivobuccalis auf. An der unteren Extremität zeigt sich eine Verdickung der Zehennägel. Die Labia minora und majora sind atrophisch, die Clitoris ist verschwunden.
Obwohl zahlreiche Erscheinungen wie Pigmentatio retikularis und die Atrophie der Haut der Hände auf die Dyskeratosis Congenita hindeuten, stellen die nicht vorhandenen Leukoplakien, das Fehlen typischer Nagelveränderungen sowie der gesamte Verlauf die Diagnose Dyskeratosis Congenita in Frage.
1955 stellen MOON-ADAMS und SLATKIN drei Patientinnen aus einer Familie vor. In allen drei Fällen werden retikuläre Pigmentierung der Haut und Onychodystrophien beobachtet. Da in keinem der Fälle Leukoplakien der Schleimhäute vorliegen, könne die drei Patientinnen nicht eindeutig als Dyskeratosis Congenita-Kranke eingeordnet werden, obwohl die beschriebenen Veränderungen durchaus typisch sind.
KITAMURA und HIRAKO berichten 1955 von einer 32jährigen Patientin und von einem 12jährigen Jungen. Die Frau zeigt eine retikuläre Pigmentierung der Haut, Papeln, Hyperkeratosis planto-palmaris mit Rhagaden und eine spärliche Genitalbehaarung. Der Junge weist braun bis braun-violette, zum Teil systematisierte Papeln auf daneben Onychodystrophie, einen leichten Wachstumsrückstand, eine geringe Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und eine Verminderung des IQ auf 79. Die Schleimhäute sind nicht pigmentiert, von Leukoplakien wird nichts berichtet. Wegen der unvollständigen Symptomentrias kann die Diagnose Dyskeratosis Congenita in beiden Fällen nicht gestellt werden.
1957 macht GREITHER auf zwei Kranke aus einer Familie aufmerksam. Die Patienten zeigen Keratosen und Störungen der Pigmentierung mit Atrophie. Die Diagnose Dyskeratosis Congenita ist nicht naheliegend.
MC DONALD und GOLDSCHMIDT stellen 1960 einen 6jährigen Jungen vor, der eine Onychodystrophie und einen Verschluß der Tränenwege aufweist. INOUE vermutet hier eine Dyskeratosis

Congenita. Die Diagnose sollte wegen Fehlens von zwei Kardinalsymptomen nicht gestellt werden.
1962 wird auf dem Dermatologenkongress in Washington D.C. in einem Film ein junger Neger vorgestellt, der an progressiver Sklerodermie leidet. ORFANOS und GARTMANN ordnen diesen Fall in ihrer Veröffentlichung 1966 unter die sicheren Fälle von Dyskeratosis Congenita ein. Da keine weiteren Angaben zu diesem Fall in der Literatur auffindbar sind, sollte der Fall nicht unter die gesicherten Fälle von Dyskeratosis Congenita eingeordnet werden. Die Angaben in der Tabelle zu diesem Fall sind aus der Veröffentlichung von ORFANOS und GARTMAN 1966 übernommen.
BUREAU stellt 1967 ein drei Monate altes Kind vor, dessen Symptome retikuläre Pigmentierung und Leukokeratosen einne Dyskeratosis Congenita vermuten lassen. Da keine Onychodystrophie vorliegt sollte die Diagnose Dyskeratosis Congenita nicht gestellt werden. Der weitere Verlauf der Krankheit wird über die Zugehörigkeit zur Dyskeratosis Congenita entscheiden.
RESEGOTTI berichtet 1974 von einem 26jährigen Patienten mit retikulärer Pigmentierung und Onychodystrophie. Obwolhl der Verdacht auf eine Dyskeratosis Congenita naheliegt, sollte die Diagnose wegen Fehlens der Leukoplakie nicht gestellt werden.

Die Dyskeratosis Congenita hat mit vielen anderen Hautkrankheiten Symptome gemeinsam und muß daher von diesen sorgfältig abgegrenzt werden. Als Differentialdiagnosen kommen vor allem die in der nachfolgenden Tabelle genannten Krankheitsbilder in Frage. Auf sie soll mit Ausnahme der FANCONI-Anämie und des BRAUN-FALCO-MARGHESCU-Syndrom nicht näher eingegangen werden.

Differentialdiagnosen zur Dyskeratosis Congenita

Acrodermatitis atrophicans
Epidermolysis bullosa dystrophica
Pachyonchia congenita
Poikiloderma vaskulare atrophicans
Incontinentia pigmenti
BLOOM-Syndrom
ROTHMUND-Syndrom
BRAUN-FALCO-MARGHESCU-Syndrom
THOMPSON-Syndrom
Ataxia teleangiektasia
FANCONI-Anämie
COCKAYNE's Syndrom
Hereditäre Alopecie
CANNON's white sponge naevus
Hereditäre intraepidermale Dyskeratose
Congenitale Lues
Mycosis fungoides
Salversan-Dermatitis
Sklerodermie
Tuberkulose
Leukämie
Parapsoriasis
WERNER-Syndrom
SCHÄFER-Syndrom
JADASSOHN-LEWANDOWSKY-Syndrom
GOLTZ-GORLIN-Syndrom

Differentialdiagnosen zur Dyskeratosis Congenita (Fortsetzung)

DARIER-Syndrom
BERLIN-Syndrom
PETGES-CLEJAT-Syndrom
KOSTMANN-Syndrom

Die FANCONI-Anämie geht mit multiplen Mißbildungen des Skelettsystems, der Nieren und der Augen einher sowie mit Minderwuchs, Microcephalie und einer angeborenen Hautpigmentierung. Über das prozentuale Vorkommen dieser Befunde gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Mißbildungen und andere pathologischen Veränderungen bei 129 Patienten mit FANCONI-Anämie (nach GMYREK und SYLLM-RAPOPORT aus FICHSEL, H.: Hereditäre aplastische Anämien)

Hyperpigmentation der Haut	76,7%
Skeletdeformitäten	66 %
Obere Extremität	
Daumenaplasie	37,2%
Spaltbildungen des Daumens	1,5%
Aplasie und Hypoplasie des Metacarpale I	13,9%
Verminderte Zahl der Handwurzelknochen	25,5%
Radiusaplasie, -hypoplasie	11,6%
Aplasie des Unterarms	0,7%
Hypoplasie des Humerus	0,7%
Syndaktylie	9,3%
Untere Extremität	
Hüftgelenksluxation, PERTHES	6,9%
Klumpfuß	0,7%
Calcaneusaplasie	
Microcephalie	39,5%
Gesichtsdeformation, Mandibulahypoplasie	2,3%
Minderwuchs	60,4%

Mißbildungen und andere pathologische Veränderungen bei 129 Patienten mit FANCONI-Anämie (Fortsetzung)

Nierenmißbildungen	28 %
Nierenaplasie	10,8%
Doppelnierenbecken, -ureter	6,9%
Dystopie der Niere	6,2%
Hufeisenniere	5,4%
Hydronephrose, Megaureter	3,1%
Kongenitale Zystenniere	0,7%
Strabismus	21,7%
Mikrophthalmie	15,5%
Hypogenitalismus (männlich)	35 %
Kryptorchismus	9,3%
Hypospadie und Mißbildung des Penis	4,6%
Hypoplasie des weiblichen Genitales	2,3%
Atresie, Aplasie des weiblichen Genitales	1,5%
Hyperreflexie	18,6%
Debilität	17 %
Taubheit	6,9%
Ohrendeformität	4,6%

Gemeinsam mit der Dyskeratosis Congenita hat die FANCONI-Anämie die Pigmentstörungen der Haut, die aplastische Anämie und den Hypogenitalismus. Beide Syndrome unterscheiden sich jedoch wesentlich, unter anderem durch die bei der FANCONI-Anämie beobachteten Mißbildungen des Skeletsystems und der Nieren sowie der bei dieser nie beobachteten Onychodystrophie und Leukoplakie der Schleimhäute.
Bei beiden Krankheitsbildern handelt es sich um autosomal-rezessive Erbleiden. Da beide Syndrome sehr selten sind ist ihr gemeinsames Vorkommen extrem Unwahrscheinlich.

Differentialdiagnostische Kriterien beim ZINSSER-ENGMAN-COLE-Syndrom und beim BRAUN-FALCO-MARGHESCU-Syndrom (Fortsetzung)

Symptomatik	BRAUN-FALCO-MARGHESCU-Syndrom	ZINSSER-ENGMAN-COLE-Syndrom
Finger zugespitzt	häufig	fast nie
Kleinwuchs	häufig	sehr selten
Intelligenz	normal	normal
Chromosomenanomalien	keine	selten
Prognose	gut	schlecht

14. Z U S A M M E N F A S S U N G

In den Jahren von 1910 bis 1974/75 sind 55 Fälle von Dyskeratosis Congenita (ZINSSER-ENGMAN-COLE-Syndrom) in der Weltliteratur veröffentlicht worden.
Die Dyskeratosis Congenita kann anhand der drei Kardinalsymptome Pigmentatio reticularis, Onychodystrophie und Leukoplakie diagnostiziert werden.
Der Erbgang der Krankheit ist autosomal rezessiv und zeigt eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts.
Die Dyskeratosis Congenita muß differentialdiagnostisch von der FANCONI-Anämie und von den kongenitalen Poikilodermien, insbesondere dem BRAUN-FALCO-MARGHESCU-Syndrom abgegrenzt werden.

15. Literaturverzeichnis

1. ADDISON, M., M.S. RICE: The association of dyskeratosis congenita and Fanconi's anaemia.
   Med. J. Austr. 1: 797-799 (1965)
2. APLAS, V.: Zur Kenntnis der Poikilodermie, Parapsoriasis und Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et leukoplakia oris Zinsser- "Dyskeratosis congenita".
   Arch. klin. exp. Derm. 202: 224-237 (1956)
3. BARRIERE, H.: Dyskeratose congenitale avec thrombopenie. Ses relations avec l'anemie de Fanconi.
   Sem. Hop. P. 46: 3083-3087 (1970)
4. BARRIERE, H., J. WELIN: Dyskeratose congenitale avec thrombopenie. Ses relations avec l'anemie de Fanconi.
   Bull. soc. franc. Derm. Syph. 77: 864-868 (1970)
5. BAZEX, A., A. DUPRE: Dyskeratose congenitale Type Zinsser-Cole-Engman associee a une myelopathie constitutionelle purpura thrombopenique et neutropenique.
   Ann. Derm. Syph. 84: 497-513 (1957)
6. BODALSKI, J., E. DEFECINSKA, L. JUDKIEWICZ, M. PACANOWWKA: Fanconi's anaemia ans Dyskeratosis congenita as a Syndrome
   Derm. 127: 330-342 (1963)
7. BRYAN, H.G., R.K. NIXON: Dyskeratosis Congenita and Familial Pancytopenia.
   J. Am. Med. Ass. 192: 203-208 (1965)
8. BUREAU, M.Y., H. BARRIERE, P. LITOUX, B. BUREAU: Dyskeratose congenitale de Zinsser-Cole-Engman.
   Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 74: 649 (1967)
9. CALMETTES, L., F. DEODATI, H. DARAUX: Dyskeratose congenitale avec atresie des points lacrymaux.

(Maladie de Zinsser, Engman et Cole).
Arch. Ophth. 17: 250-255 (1957)

10. COLE, H.N., J.E. RAUSCHKOLB, J. TOOMAY: Dyskeratosis congenita with pigmentation, dystrophia unguium and leukokeratosis oris.
Arch. Derm. Syph. 21: 71-95 (1930)

11. COLE, H.N., H.N. COLE, W. LANSCHEID: Dyskeratosis Congenita. Relationship to Poikilodermia Atrophicans Vasculare and to Aplastic Anaemia of Fanconi.
Arch. Derm. 76: 712-719 (1957)

12. COLE, H.N., J. TOOMAY: Dyskeratosis Congenita with Pigmentation, Dystrophia Unguium and Leukokeratosis Oris.
Arch. Derm. 71: 451-456 (1955)

13. COLE, H.N., J. TOOMAY: Dyskeratosis congenita with pigmentation (Dystrophia unguis and leukokeratosis oris).
Arch. Derm. Syph. 25: 1159-1160 (1932)

14. COSTELLO, M.J., C.M. BUNCKE: Dyskeratosis Congenita.
Arch. Derm. 73: 123-132 (1956)

15. COSTELLO, M.J.:Dyskeratosis Congenita with Superimposed Prickle-Cell Epithelioma on the Dorsal Aspect of the Left Hand.
Arch. Derm. 75: 451 (1957)

16. DEGOS, R., J. BERNARD, S. BELAICH, G. FLANDRI, B. VARET: Syndrome de Zinsser-Cole-Engman (Zinsser-Fanconi).
Bull. Soc. franc. 76: 15-17 (1969)

17. ENGMAN, M.F.: Congenital Atrophy of the Skin with Reticular Pigmentation: Report of 2 Cases.
J. Am. med. Ass. 105: 1252 (1935)

18. ENGMAN, M.F.: A Unique Case of Reticular Pigmentation of the Skin with Atrophy.
Arch. Derm. Syph. 13: 685-686 (1926)

19. FICHSEL, H.: Hereditäre aplastische Anämie. In: Handbuch der Kinderklinik. VI Stützgewebe, Blut. S. 813-816
Hrsg. OPITZ, H., F. SCHMID

20. GARB, J.: Dyskeratosis Congenita With Pigmentation, Dystrophia Unguium And Leukoplakia Oris.
Arch. Derm. Syph. 55: 242-250 (1945)

21. GARB, J.: Dyskeratosis Congenita with Pigmentation, Dystrophia Unguium and Leukoplakia Oris. A Follow-Up Report of Two Brothers.
Arch. Derm. 77: 704-712 (1958)

22. GARB, J., G. RUBIN: Dyskeratosis Congenita With Pigmentation, Dystrophia Unguium And Leukoplakia Oris (Cole And Others).
Arch. Derm. Syph. 50: 191-198 (1944)

23. GARB, J.: Dyskeratosis Congenita With Pigmentation, Dystrophia Unguium And Leukoplakia Oris. A Follow-Up Report Of Two Brothers With This Syndrome.
Proc. 11th Int. Congr. Dermatology Stockholm 3: 702-707 (1960)

24. GEORGOURAS, K.: Dyskeratosis Congenita.
Austr. J. Derm. 8: 36-43 (1965)

25. GREKIN, J.N., O.D. SCHWARTZ: Dyskeratosis Congenita with Pigmentation, Dystrophia Unguium and Leukokeratosis Oris.
Arch. Derm. 85: 124-125 (1962)

26. INOUE, S., G. MEKANIK, M. MAHALLATI, W.W. ZUEIZER: Dyskeratosis Congenita With Pancytopenia.
Am. J. Dis. Child. 126: 389-396 (1973)

27. JACOBS, P.H., T.A. TROMOVITCH: The rare finding of a case of progressive sclerodermia in a young Negro.
Proc. 12th Int. Congr. Dermatology Washington, D.C. 2:1478 (1962)

28. JANSEN, L.H.: The so-called "Dyskeratosis Congenita". Derm. 103: 167-177 (1951)
29. KITAMURA, K., T. HIRAKO: Über zwei japanische Fälle einer eigenartigen retikulären Pigmentierung. Derm. 110: 97-107 (1955)
30. KOSZEWWKI, B.J., T.F. HUBBARD: Congenital Anaemia in Hereditary Ectodermal Dysplasia. Arch. Derm. 74: 159-166 (1956)
31. KUBICZ, J.: Syndroma Zinsser-Engman-Cole Cum Dyschromia Extensiva A Corpore. Przegl. derm. 57: 239-242 (1970)
32. LENZ, W.: Medizinische Genetik. Grundlagen, Ergebnisse und Probleme. 2. neubearbeitete Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
33. LOBO, J., S. P. BARRETO, M. LOBO JARDIM: Doenca De Zinsser, Engman E Cole. An. bras. derm. sif. 39: 33-38 (1964)
34. MARGHESCU, S., O. BRAUN-FALCO: Über die kongenitalen Poikilodermien. Dermat. Wschr. 151: 9-19 (1965)
35. MC DONALD, R., B. GOLDSCHMIDT: Pancytopenia with Congenital Defects (Fanconi's Anaemia). Arch. Dis. Child. 35: 367-372 (1960)
36. MILGROM, H., H.L. STOLL, J.T. CRISSEY: Dyskeratosis Congenita. Arch. Derm. 89: 345-349 (1964)
37. MOON-ADAMS, D., M.G.H. SLATKIN: Familial Pigmentation with Dystrophy of the Nails. Arch. Derm. Syph. 71: 591-598 (1955)
38. MORRISON, J.G.L.: Dyskeratosis Congenita: Two Extremes. S. Afr. med. J. 48: 223-225 (1974)
39. NASEMANN, Th., W. SAUERBREY: Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

40. NAZZARO, P., R. ARGENTIERI, F. BASSETTI, F. LEONETTI, G. TOPI, L. VALENZANO: Dyskeratose congenitale de Zinsser-Cole-Engman.
Bull. soc. franc. Derm. Syph. 79: 242-244 (1972)

41. ORBANEJA, G.J., D. IGLESIAS: Disqueratosis congenita (Tipo Zinsser-Cole-Engman).
Medica cutanea 3: 247-253 (1969)

42. ORFANOS, C., H. GARTMANN: Leukoplakien, Pigmentverschiebungen und Nageldystrophie. Zinsser-Cole-Engman-Syndrom - sog. Dyskeratosis congenita.
Med. Welt 17: 2589-2594 (1966)

43. ORTEGA, J.A., V.E. SWANSON, B.H. LANDING, G.D. HAMMOND: Congenital Dyskeratosis.
Am. J. Dis. Child. 124: 701-704 (1972)

44. PASTINSKY, I., J. VANKOS, I. RACZ: Ein Beitrag zur Pathologie der "Dyskeratosis congenita" Cole Rauschkolb-Toomay.
Dermat. Wschr. 135: 587-593 (1957)

45. RAMOS E SILVA, J.: Syndrome de Zinsser-Fanconi.
Ann. Derm. Syph. 93: 497-502 (1966)

46. REICH, H.: Augenbeteiligung bei Dyskeratosis congenita (Zinsser-Cole-Engman-Syndrom).
Klin. M. Bl. Augen Hlkd 161: 288-292 (1972)

47. REICH, H.: Zinsser-Cole-Engman-Syndrom
Med. Klin. 68: 283-292 (1973)

48. RESEGOTTI, L., V.E. INFELISE, G.F. DEGANI: Associatione familiare di sindrome di Zinsser-Engman-Cole e leucemia linfatica cronica.
Min. Med. 65: 1717-1724 (1974)

49. ROBLEDO AGUILLAR, A., FAUSTINI GOMEZ, R. TOJO SIERRA, P. LARRIPA: Dyskeratosis congenita Zinsser-Cole-Engman Form with Abnormal Karyotype.
Derm. 148: 98-103 (1974)

50. RODERMUND, O.-E., D. HAUSMANN: Das Braun-Falco-Marghescu-Syndrom. Ein Beitrag zu den kongenitalen Poikilodermien.
Z. Hautkr. 51 (8): 301-311 (1976)

51. RODERMUND, O.-E., D. HAUSMANN: Das Rothmund-Syndrom. Ein Beitrag zu den kongenitalen Poikilodermien.
Z. Hautkr. 52 (4): 129-141 (1977)

52. RODERMUND, O.-E., D. HAUSMANN: Das Thomson-Syndrom. Ein Beitrag zu den kongenitalen Poikilodermien.
Dermatol. Monatsschr. 163:601-612 (1977)

53. ROLLIER, R., M. ROLLIER, A. PROST: Sur un cas de syndrome de Zinsser-Engman-Cole.
Bull. soc. franc. Derm. Syph. 73: 383-386 (1966)

54. ROTH, K., C.-E. LANGE: Fundusveränderungen beim Zinsser-Engman-Cole-Syndrom (Dyskeratosis Congenita).
Klin. M. Bl. Augen Hlkd. 166: 695-698 (1975)

55. SATO, S., J.E. HANNIBAL: Ektodermal Defekt: Dyskeratosis Congenita with Pigmentation, Dystrophia Unguium and Leukokeratosis Oris.
Arch. Derm. 86: 114-115 (1962)

56. SCHÄFER, E.: Zur Lehre der kongenitalen Dyskeratosen.
Arch. Derm. Syph. 148: 425-432 (1925)

57. SCHAMBERG, I.L.: Dyskeratosis Congenita with Pigmentation, Dystrophia Unguium and Leukokeratosis Oris.
Arch. Derm. 81: 266 (1960)

58. SEIF EL-NASR, H., H. EL-HEFNAWI: Dyskeratosis Congenita With Pigmentation, Dystrophia Unguium And Leukoplakia Oris.
J. Egypt. med. Ass. 47: 1109-1122 (1963)

59. SELMANOWITZ, V.J., G.A. VAN VOOLEN, W. STEIER: Fanconi's anemia and Dyskeratosis Congenita.
J. A. M. A. 216: 2015 (1971)

60. SORROW, J.M., J. HITCH: Dyskeratosis Congenita.
Arch. Derm. 88: 340-347 (1963)

61. SORSBY, A., J.A. FRAZER ROBERTS, R.T. BRAIN: Essential Shrinking Of The Conjunktiva In A Hereditary Affection Allied To Epidermolysis Bullosa.
Doc. ophthal. 56: 118-150 (1937)

62. STEIER, W., G.A. VAN·VOOLEN, V.J. SELMANOWITZ: Dyskeratosis Congenita: Relationship to Fanconi's Anemia.
Blood 39: 510-521 (1972)

63. STEIGLEDER, G.K.: Haut- und Hautanhangsgebilde. In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie.
Hrsg. EDER, M. und P. GEDIGK
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1975)

64. TAPIA, C., R. AROSEMENA: Dysqueratosis Congenita.
Arch. arg. Derm. 18: 131-138 (1968)

65. WALD, C., H. DINER: Dyskeratosis congenita with associated periodontal disease.
Or. Surg. 37: 736-744 (1974)

66. WASYLYSZYN, J., L. KRYST, A. LANGNER: Dyskeratosis Congenita (Zinsser-Engman-Cole).
Przegl. derm. 41: 687-691 (1974)

67. WENDE, G.W., H.H. BAUKUS: A hitherto undescribed generalized pigmentation of the skin appearing in infancy in brother and sister.
J. cutan. Dis. 37: 685 (1919)

68. WISE, F.: Dyskeratosis Congenita with Pigmentation, Dystrophia Unguium and Leukokeratosis Oris (Cole and Others).
Arch. Derm. 48: 560 (1943)

69. WOJAS, K., A. ANTONOWICZ: Dyskeratosis Congenita (Zespol Zinssera-Engmana-Colego).
Przegl. derm. 61: 859-863 (1974)

60. ZINSSER, F.: Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et leukoplakia oris. Ikonograph. Dermat. Fasc. V: 219-233 (1910)

Lebenslauf

Am 6. 12. 1954 wurde ich, Gisela Hausmann, als Tochter der Eheleute Dr. med. Friederich Fuhs und Dr. med. Gisela Fuhs, geborene Heimlich in Bad Kreuznach geboren.
Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Grundschulen in Ollheim, Bad Godesberg und Heimerzheim und ging anschließend zur Marienschule in Euskirchen. Dort bestand ich im Frühjahr 1973 das Abitur.
Zum Wintersemester 1973 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn. 1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1976, 1978 und 1979 die ärztlichen Prüfungen.
Seit dem 3. 9. 1976 bin ich mit dem Arzt Dr. med. Udo Hausmann verheiratet.